S. 689—736

Münch. med. Wschr.

Münchener Medizinische Wochenschrift

Schriftleitung: H. Spatz und W. Trummert, München 38, Eddastraße 1 · *Verlag:* J. F. Lehmann, München 15, Paul-Heyse-Straße 26/28

Alleinige Anzeigen-Annahme: Karl Demeter Anzeigen-Verwaltung, Gräfelfing vor München, Würmstraße 13 · Fernsprecher 89 60 96

München • 17. April 1959 **101. JAHRGANG** Heft 16

INHALT

ORIGINALAUFSÄTZE UND VORTRÄGE

Für Praxis und Fortbildung

Forschung und Klinik

Therapeutische Mitteilungen

Aussprache

Fortsetzung auf der Lasche

Münchener Medizinische Wochenschrift

Schriftleitung: **Hans Spatz** und **Walter Trummert**, München 38, Eddastraße 1 / Verlag: **J. F. Lehmann**, München 15, Paul-Heyse-Straße 26/28

MÜNCHEN, 17. APRIL 1959 **101. JAHRGANG · HEFT 16**

FÜR PRAXIS UND FORTBILDUNG

Die Allgemeinreaktionen der Entzündung und ihre klinische Bedeutung mit besonderer Berücksichtigung der Plasmafermente*)

von L. HEILMEYER

Zusammenfassung: Zum Gedächtnis des Münchener Klinikers *Ernst Romberg*, der sich eingehend mit den Allgemeinreaktionen der Lungentuberkulosen beschäftigt hatte, wird eine Übersicht gegeben über die Geschichte der Allgemeinreaktionen der Entzündungen aller Arten. Schon im klassischen Griechenland war das Fieber als Charakteristikum der Entzündung bekannt und ebenso die Leukozytose und Beschleunigung der Senkungsgeschwindigkeit, die in der Speckhaut des Aderlaßblutes zum Ausdruck kamen. Allerdings wurde deren Natur erst in neuerer Zeit durch *Hewson* und *Nasse* sowie *Fåhräus* richtig gedeutet und ihr Ausmaß meßbar gemacht. Unter *Romberg* wurde die Verschiebung des weißen Blutbildes bei der Tuberkulose genau untersucht, und es wurde dabei auch bereits der Absturz der Eosinophilen festgestellt, dessen Bedeutung erst unlängst als Ausschüttung von Nebennierenrinden-Hormon infolge Stress-Reaktion erkannt wurde. Neueren Datums ist auch die elektrophoretische Analyse der Plasmaeiweiße und ihrer Verschiebungen bei der Entzündung sowie die Feststellung einer Zunahme des Kupfers und einer Abnahme des Eisens im Blutplasma als Begleiterscheinung der Entzündung. Das Eisen wandert in die RES-Zellen ab und erfüllt dort wichtige Entgiftungsfunktionen. Bei der Entzündung, wie bei jeder größeren Gewebsläsion treten viele Fermente im Blut vermehrt auf und lassen durch Messung ihrer Zunahme, z. B. einen Koronarinfarkt, sicherer erkennen als durch das EKG. Das erhöhte Fermentspektrum läßt auch den Parenchymikterus vom Verschlußikterus unterscheiden. Die Beobachtung der im Pankreas gebildeten Leuzin-Amino-Peptidase eröffnet Aussicht auf Verbesserung der bisher unbefriedigenden Pankreasdiagnostik.

Summary: In commemoration of the clinician *Ernst Romberg* of Munich, who made an intensive study of the problem of systemic reactions in pulmonary tuberculosis, the author surveys the history of systemic reactions in inflammations of all kinds. Fever as a characteristic feature of inflammation was already known in classical Greece. The same can be said of leucocytosis and acceleration of blood sedimentation which could be observed in the buffy coat of the blood. However, their nature was only correctly clarified in recent years by *Hewson, Nasse,* and *Fåhräus* who also measured their extent. The alterations of the white blood count in tuberculosis was carefully studied by *Romberg*. He also noted the sudden decrease of eosinophil cells, the significance of which was only recently recognised as being caused by an increased production of adrenocortical hormones due to stress reaction. Recent discoveries concern also the electrophoretic analysis of the plasma-proteins and their alterations during inflammations, also the increased level of copper and the decreased level of iron in plasma as concomitant phenomenon of inflammation. Iron moves into the RES cells and there performs important functions of detoxication. In cases of inflammations and of larger lesions of tissue many ferments of the blood are increased. The assessment of their increased blood level, for instance in the case of myocardial infarction, give us clearer evidence than can be obtained by the electrocardiogram. The increased spectrum of ferments permits of diagnosing parenchymatous jaundice from obstructive jaundice. The observation of leucin-amino-peptidase, formed in the pancreas, raises the prospects of an improvement in the diagnosis of pancreas diseases which up to now has been unsatisfactory.

Résumé: En mémoire du clinicien munichois, Ernst Romberg qui s'était beaucoup occupé des réactions générales de la tuberculose pulmonaire, l'auteur donne un bref aperçu de l'histoire des réactions générales des inflammations de toutes natures. Dans la Grèce classique, déjà, la fièvre passait pour une caractéristique de l'inflammation. Il en était de même de la leucocytose et de l'accélération de la vitesse de sédimentation qui se manifestaient dans le caillot blanc du sang de la saignée. Ce n'est, à vrai dire, qu'à l'époque moderne que Hewson, Nasse et Fahräus ont donné une interprétation exacte de la nature de ces phénomènes et les ont rendu mesurables. C'est sous la direction de Romberg que l'on s'est livré à des recherches minutieuses sur les altérations de la formule sanguine blanche dans le cas de la tuberculose. On a constaté également la chute des éosinophiles et c'est récemment, seulement, que l'on a reconnu que ce dernier phénomène était l'expression de l'excrétion d'hormones cortico-surrénales par suite de la réaction stress.

Tout dernièrement, l'analyse par électrophorèse des protéines du plasma et leur altération lors de l'inflammation ainsi que la constatation d'une augmentation du cuivre et d'une diminution du fer dans le plasma sanguin ont été considéré comme des symptômes d'accompagnement de l'inflammation. Le fer passe dans les cellules SRE et y joue un rôle important de désintoxication. Dans le cas de l'inflammation comme de toute lésion des tissus assez importante, de nombreux ferments se multiplient dans le sang et la mesure de leur accroissement permet de reconnaître par ex. un infarct coronaire plus sûrement qu'avec l'électrocardiogramme. Le taux d'enzymes augmenté permet également de distinguer l'ictère parenchymateux de l'ictère par occlusion. L'examen de la leucin-animo-peptidase formée dans le pancréas ouvre des perspectives d'amélioration de l'exploration du pancréas qui avait été jusqu'ici peu satisfaisante.

*) Romberg-Gedächnis-Vorlesung, gehalten am 26. Februar 1959 im ärztlichen Verein und Verein der Fachärzte für Innere Medizin zu München.

In der Zeitschrift für Tuberkulose erschien im Jahre 1921 eine Arbeit von *Ernst Romberg* mit dem Titel: „Über den örtlichen Befund und die Allgemeinreaktion, besonders über das weiße Blutbild bei den verschiedenen Arten der chronischen Lungentuberkulose." Diese Arbeit spiegelt ein klares Profil des Klinikers *Romberg:* das Bestreben, in der verwirrenden Fülle der individuellen klinischen Bilder der Lungentuberkulose klare Richtlinien für die Beurteilung des Krankheitszustandes und der Prognose zu finden. Daß dafür die rein lokalistische Betrachtung etwa in der Stadieneinteilung *Turbans* einem so scharfsichtigen Kliniker wie *Romberg* nicht genügen konnte, ist klar. Er bemühte sich deshalb darüber hinaus um eine q u a l i t a t i v e Diagnose des Lungenprozesses, wie sie durch die pathologische Anatomie der damaligen Zeit besonders durch *Aschoff* herausgearbeitet war. Dies führte zur subtilen klinischen Symptomatologie der exsudativen, proliferativen und zirrhotischen Tuberkuloseformen durch *Romberg.* Aber auch das genügte ihm noch nicht.

Für die Beurteilung des Krankheitszustandes erscheint ihm eine exakte **Erfassung der Allgemeinreaktion** besonders wichtig. Ich lasse ihn selbst sprechen: „Es ist nötig, unsere Beobachtungen auch der Allgemeinreaktion so zu vertiefen, wie das bei den Lungenveränderungen befriedigend gelungen ist. Hier ist noch sehr viel Arbeit zu leisten." Er führt aus, daß die Betrachtung der bisher bekannten Symptome der Allgemeinreaktion wie des Fiebers, des Körpergewichts und verschiedener anderer klinischer Erscheinungen nicht genügen könne. „So ist die Untersuchung der Allgemeinreaktion noch nach anderen Richtungen zu vertiefen", und er sieht einen Weg in der Hereinbeziehung des weißen Blutbildes nach dem Vorgange *Schillings.* Durch seine Mitarbeiterin, Fräulein Dr. *Anna Kleemann,* läßt er das weiße Blutbild bei rund 50 Fällen von Lungentuberkulose in ihrem Verlaufe genau verfolgen und findet bestimmte Gesetzmäßigkeiten zwischen dem Grad der Schwere der Lungenerkrankung und bestimmten Blutbildkonstellationen.

Tabelle 1

Stadium	Leukozytose	Neutrophilie	Links-verschiebung	Lymphozytose	Eosinophilie spontan über 400 oder auffallende Zunahme nach Tuberkulin
0	0 (+)	0	0	+	+ od. 0
1	0	0	0 (+)	0	+
2	+	0	0 (+) +	0	+
3	+	0	0 (+) +	0	0
4 a	+	+	0 (+) +	0	0
4 b	0	0	0 (+) +	0 ev. Lymphopenie	0
5	0	+	0 (+) +	0 fast immer Lymphopenie	0

In der damals von Frl. Dr. *Kleemann* ausgearbeiteten Tabelle sind Stadium 0—2 Ausdruck eines günstigen Verlaufs. Stadium 3 bedeutet eine Grenzsituation zwischen günstigen und ungünstigen Fällen, Stadium 4a und 4b sowie 5 kommen den ungünstig verlaufenden Fällen zu. Besonders Stadium 5 ist mit einem ungünstigen Verlauf kombiniert. Auch *Romberg* weiß natürlich, daß die Natur sich nicht immer solchen doch etwas schematischen Einteilungen fügt. Es gibt manchmal atypische Verläufe. Der Tod kann auch manchmal höchst unkorrekter Weise bei einem früheren Blutbildstadium als 5 eintreten. Aber für die große Mehrzahl der Fälle bewährt sich diese Betrachtung doch als ein brauchbarer Wegweiser durch das unübersichtliche Gestrüpp der zahlreichen klinischen Bilder, die wir bei der Lungentuberkulose sehen. Das Bestreben *Rombergs,* das er manchmal bis zur Grenze des Möglichen getrieben hat, feste Regeln zu finden, die das ärztliche Urteil in einem individuellen Krankheitsfalle sicherer zu gestalten helfen, findet auch in dieser Arbeit ihren prägnanten Ausdruck. Wir erleben darin sein für die heranwachsenden Ärzte so eminent didaktisches Vermögen. Natürlich war sich *Romberg* völlig darüber im klaren, daß die Hereinbeziehung des weißen Blutbildes nur ein weiterer kleiner Baustein für die Beurteilung der Allgemeinreaktion war. Er spricht es ja selbst aus, daß auf diesem Gebiete der Erfassung der Allgemeinreaktion „noch viel Arbeit zu leisten" sei.

Fragen wir uns nun, welche weiteren Fortschritte in der Beurteilung der Allgemeinreaktion, die ja nicht nur für die Lungentuberkulose, sondern für jede entzündliche, mit Gewebsdestruktion einhergehende Krankheit von großer klinischer Bedeutung ist, in den letzten 37 Jahren seit der Arbeit *Rombergs* erzielt worden sind. Die gewonnenen neuen Erkenntnisse gehen nach zwei Richtungen. Einmal ist eine große Zahl neuer Reaktionen gefunden worden, welche einen Einblick in das überörtliche Verhalten der Entzündung gewähren, und zum zweiten haben wir gewisse Aufschlüsse über den Sinn und die Bedeutung der Vorgänge, die wir mit einer solchen „Allgemeinreaktion" erfassen, inzwischen gewonnen. Das letztere erscheint vielleicht noch wichtiger, weil es uns über die rohe empirische Erfahrung hinaushebt und auf einen weit sichereren Standpunkt führt.

Ich darf meine weiteren Ausführungen damit beginnen, daß ich Ihnen auf beistehender Abb. 1 die wichtigsten Allgemeinreaktionen aufzeige, welche bei einer sterilen Entzündung, die mit Gewebsdestruktion einhergeht, auftreten. Dieselben Vorgänge vollziehen sich auch bei einer infektiösen Entzündung, wie etwa bei der Lungentuberkulose, soweit sie mit

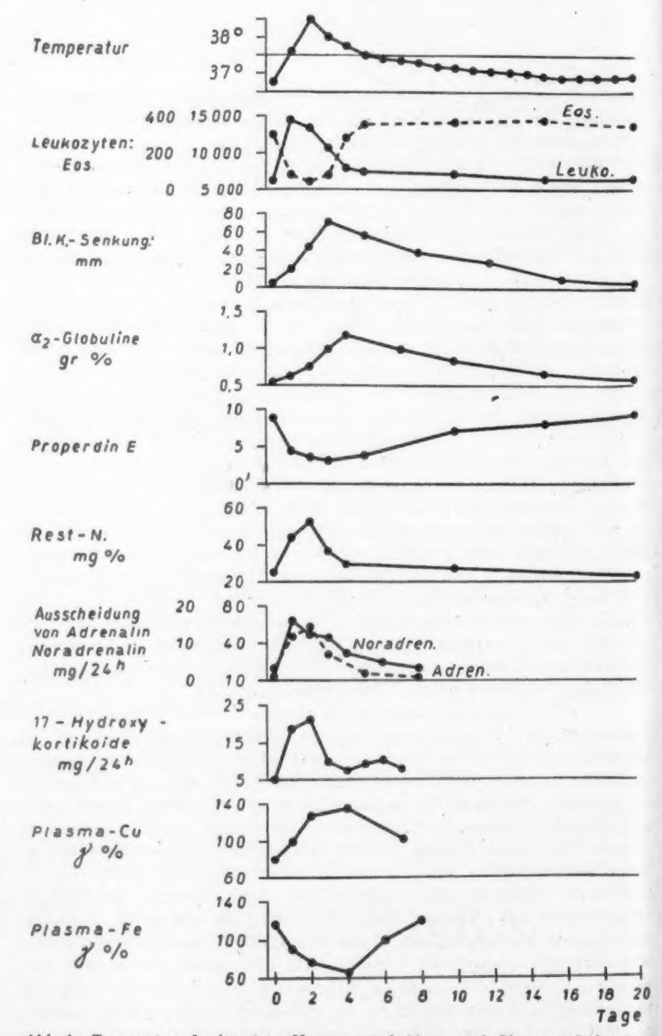


Abb. 1: Temperatur, Leukozyten, Hormonausscheidung und Plasmaveränderungen bei der traumatischen Entzündung (Schematisch nach Arbeiten von S c h u m a c h e r, P e r k o r i n e n, H o r t e n b a c h, H e i l m e y e r, K e i d e r l i n g und M i t a r b.).

Gewebseinschmelzung einhergeht; nur kommt dabei noch das hinzu, was durch die Infektionserreger ausgelöst ist. Es ist aber nützlich, zunächst den r e i n e n Fall ohne Begleitinfekt zu betrachten. Sie sehen auf der ersten Spalte der Abb. 1, daß die Gewebsdestruktion zur **Temperatursteigerung** führt, auch wenn keine Infektion dabei im Spiele ist. Die Ursache dafür liegt in dem Auftreten pyrogener Stoffe, die beim Entzündungsvorgang selbst entstehen, wie *Menkin* zuerst gezeigt hat.

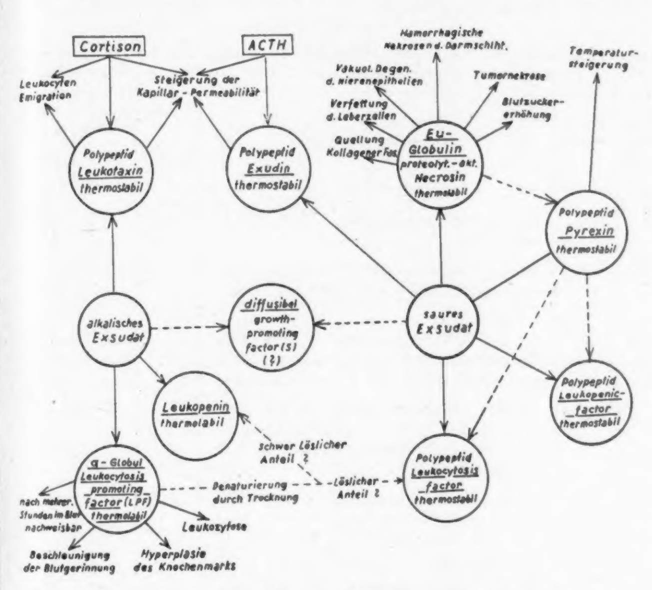


Abb. 2: Schema der von M e n k i n aus Exsudaten isolierten Entzündungsstoffe (Nach G. S c h u m a c h e r).

Abb. 2 gibt Ihnen einen Überblick über solche beim Gewebsabbau entstehenden Stoffe, wie sie bei jeder größeren Entzündung auftreten. Es handelt sich dabei um Eiweißspaltprodukte, die beim Vorgang der Proteolyse entstehen. Hauptsächlich ist es das aus dem Nekrosin sich abspaltende Polypeptid Pyrexin, aber sicher auch noch andere.

In der zweiten Spalte sind die wichtigsten **Bewegungen des weißen Blutbildes** aufgezeichnet, wie sie jede stärkere akute Entzündung begleiten, vor allem die stets mit Neutrophilie einhergehende Leukozytose und der Absturz der Eosinophilen. Die neutrophilen Granulozyten sind als Träger proteolytischer Fermente für die Beseitigung toten Zellmaterials von wesentlicher Bedeutung. Ihre Bildungsstätte im Knochenmark ist auf eine mehrfach erhöhte Leistung umgestellt, um genügend solche Zellen dem peripheren Entzündungsherd zur Verfügung zu stellen, wo sie bekanntlich aus den Gefäßen auswandern, das Gewebe verflüssigen und im „pus bonum et laudabile" zugrunde gehen. Daß auch örtlich im Entzündungsherd selbst ähnliche Zellen mit proteolytischen Fähigkeiten gebildet werden, ist nach *Busse-Grawitz* anzunehmen.

Der **Absturz der Eosinophilen** dagegen hat eine andere Bedeutung. Er ist Ausdruck der Ausschüttung von Hormonen der Nebennierenrinde, auf die wir noch zu sprechen kommen. Man bezeichnet diesen Vorgang nach *Selye* als Stressreaktion, eine unspezifische Allgemeinreaktion, die auf zahlreiche Belastungsfaktoren hin in Gang gesetzt wird. Wenn *Romberg* in seinem Blutbildschema bei der Lungentuberkulose das Fehlen der Eosinophilen als Zeichen einer besonders heftigen, bösartigen Tuberkuloseform wertet, so geschah das rein vom Standpunkt der klinischen Empirie aus. Die Bedeutung dieses Vorgangs war damals noch völlig unbekannt.

Die 3. Spalte zeigt das Verhalten einer für die Beurteilung der Allgemeinsituation besonders wichtigen Reaktion, die infolge ihrer Einfachheit in der Heilkunde der ganzen Welt einen bevorzugten Platz einnimmt; ich meine die **Blutkörperchensenkungsreaktion.** Diese Reaktion kam kurz nach Abschluß der Rombergschen Arbeit durch *Fahraeus* und seinen Schüler *Westergren* auf, bzw. wurde von ihnen wiederentdeckt.

In Wirklichkeit handelt es sich bei der Blutkörperchensenkung — wie Sie ja wissen — um eine uralte Erkenntnis bereits der antiken Medizin, die nur am Ende des 19. Jahrhunderts verlorengegangen war.

Die „Crusta phlogistica" war in der antiken Medizin der Ausdruck der humoralen Dyskrasie bei den hitzigen, d. h. entzündlich-fieberhaften Krankheiten. Die dabei im Aderlaßblut zu beobachtende Speckhaut war der sichtbare Ausdruck der fehlerhaften Säftemischung und bildete eine der Hauptgrundlagen der antiken Humoralpathologie, die bis weit in die Mitte des 19. Jahrhunderts hinein, noch bis *Rokitanski,* ihre Gültigkeit behauptete. Erst der Engländer *Hewson* und der Deutsche *Herrmann Nasse* haben das große Verdienst, erkannt zu haben, daß die Crusta phlogistica nicht aus einem neuen, bei der Entzündung auftretenden Stoff besteht, sondern daß diese Speckhaut nur deshalb sichtbar wird, weil die roten Blutkörperchen bei einer Entzündung rascher zu Boden sinken als im gesunden Blut. Leider sind diese Erkenntnisse von *Herrmann Nasse* und *Hewson* zur Zeit ihrer Veröffentlichung nicht genügend aufgenommen worden, wie es so häufig das Schicksal ihrer Zeit voraussehender Geister ist. Jede neue Wahrheit wird als Paradoxon geboren und stirbt als Trivialität. Erst *Fahraeus* hat das uralte Phänomen der Blutkörperchensenkung wieder neu entdeckt und mit seinem Schüler *Westergren* zur allgemeinen Anerkennung gebracht. Die neuere Forschung auf diesem Gebiete hat gezeigt, daß es wahrscheinlich spezifische, den inkompletten Antikörpern ähnliche „Agglomerine" sind, welche zusammen mit einem unspezifischen Supplement die Senkungsreaktion hervorrufen *(Ruhenstroth-Bauer).*

Die weitere Analyse des Phänomens der Plasma-Kolloid-Veränderung bei der Entzündung ist mit Hilfe der elektrophoretischen **Trennung der Plasma-Eiweißkörper** möglich. Dabei ergibt sich, daß bei der sterilen Entzündung, wie sie bei jedem größeren Gewebstrauma auftritt, die α_2-Globuline regelmäßig zunehmen. Diese Tatsache wurde von *Schumacher* sowie von *Isliker* in jüngster Zeit in zahlreichen klinischen und experimentellen Untersuchungen klar herausgearbeitet. Die α_2-Globuline stellen Proteine dar, die mit besonderen Fangarmen ausgestattet sind, um die bei der sterilen Entzündung auftretenden Giftstoffe zu binden und in der Blutbahn in unschädlicher Form zu transportieren. Wahrscheinlich spielt dabei auch das Haptoglobulin, das ebenfalls zur Gruppe der α_2-Globuline gehört, eine besondere Rolle. Wir wissen von ihm, daß es auch frei gelöstes Hämoglobin zu binden und zu transportieren vermag, so daß das Hämoglobin, solange die Bindungsfähigkeit des Haptoglobulins nicht überschritten ist, vor der Ausscheidung durch die Nieren geschützt ist. Ein zweiter wichtiger Plasmaeiweißkörper, der bei der sterilen Entzündung eine regelhafte Veränderung zeigt, ist das von *Pillemer* entdeckte **Properdin.** Es nimmt, wie Abb. 1, die nach Arbeiten von *Schumacher* und *anderen Autoren* zusammengestellt ist, zeigt bei der sterilen Entzündung regelmäßig in seiner Konzentration ab. Es wird durch seine Beladung mit den bei der sterilen Entzündung entstehenden Polysaccharidkomplexen konsumiert beziehungsweise inaktiviert, wie auch *Isliker* gezeigt hat. Weitere wichtige Veränderungen finden sich im Verlaufe der Entzündung im Verhalten der **Nebennierenrinden-Hormone.** Die Glukokortikoide werden von der Nebennierenrinde in größerer Menge in die Blutbahn abgegeben und erscheinen auch vermehrt im Harn *(Perkarinen und Mitarbeiter).* Seit den schönen Untersuchungen von *Tonutti* wissen wir, daß die Glukokortikoide eine wichtige Entgiftungsfunktion erfüllen, über deren Mechanismus wir allerdings noch völlig im unklaren sind. Gleichzeitig mit den Kortikoiden werden auch die Markhormone vermehrt ausgeschüttet, vielleicht zur Kompensation der stark blutdrucksenkenden biogenen Amine und Peptide, deren Zunahme im Blutplasma *Rehn jr.* zuerst bei der Verbrennung nachgewiesen hat.

Zum Schluß darf ich Sie auf wichtige Veränderungen der beiden Schwermetalle **Kupfer und Eisen im Blutplasma**

hinweisen, über die ich mit meinen Mitarbeitern *Plötner, Keiderling, Stüwe* und *Wöhler* seit mehr als 20 Jahren gearbeitet habe.

Das Serumkupfer ist zu über 90% fest an einen spezifischen Eiweißkörper gebunden, das Caeruloplasmin, das *Laurell* in Schweden aufgeklärt hat. Dieses Kupferproteid, das bei jeder Entzündung vermehrt im Blutplasma auftritt, hat einen Fermentcharakter. Es oxydiert bestimmte Phenolverbindungen (Polyphenoloxydase). Ähnliche Kupferproteide sind in der Natur weit verbreitet. So bewirkt eines das Braunwerden angeschnittener Äpfel, ein anderes mit dem Namen Laccase die Dunkelfärbung des Lacksaftes, ist also die Grundlage der schönen schwarzen Lackarbeiten der japanischen Kunst. Was diese Laccase, in unserem Falle das Caeruloplasminkupfer, im Blutplasma bei der Entzündung bedeutet, ist leider noch nicht näher bekannt. Wir können nur rein empirisch feststellen, daß alle mit Stoffwechselsteigerung einhergehenden Vorgänge mit einer Vermehrung dieser Kupferverbindung im Blutplasma verknüpft sind. So sehen wir die Zunahme des Blutkupfers beim Morbus Basedow, in der Schwangerschaft, bei allen fieberhaften und infektiösen Prozessen, besonders stark bei gewebseinschmelzenden Tumoren, sowie bei jeder sterilen Entzündung höheren Grades. Wir benützen den Nachweis der Kupfervermehrung im Plasma in der Klinik als besonders feinen Indikator für solche Vorgänge.

Viel besser als über das Blutkupfer sind wir über die Bedeutung der Veränderungen des Plasmaeisens bei der Entzündung unterrichtet. Bei jeder Infektion oder Entzündung ausgedehnter Art, besonders bei Einschmelzung von Gewebe, sinkt die Konzentration des Plasmaeisens ab. Statt normalerweise 120 γ beim Manne oder 100 γ bei der Frau finden wir bei solchen Zuständen 60 γ oder noch weniger Eisen in 100 ccm Blutplasma. Dieses Absinken des Serumeisens ist regelmäßig begleitet von einer beschleunigten Abwanderung des Metalls aus der Blutstrombahn ins Gewebe, wie sich mit radioaktiv markiertem Eisen sehr schön nachweisen läßt. *(Keiderling u. Mitarbeiter).* Histologische und chemische Untersuchungen haben ergeben, daß das Eisen hauptsächlich in die Stätten des RES abwandert, besonders in die Milz, aber auch in die Sternzellen der Leber und die Retikulumzellen des Knochenmarks. In jüngster Zeit haben wir auch Anhaltspunkte dafür gewonnen, daß das Eisen auch in die Randzonen örtlicher Entzündungsherde gelangt. Da bei heftigen Entzündungen der Erythrozytenabbau beschleunigt ist, und die Erythropoese nicht entsprechend gesteigert wird, so kommt es zur Entstehung einer Anämie. Wie stark der Eisenstoffwechsel bei Infektionen und Entzündungsvorgängen aktiviert werden kann, zeigt Ihnen Abb. 3. Während normalerweise über 80% einverleibten Eisens zum Aufbau von Hämoglobin verwendet wird und nur 10 bis 20% andere Wege geht, sehen wir bei schweren Entzündungsvorgängen die Hälfte des Eisens, das aus dem Plasma abströmt, für andere Funktionen benötigt. Dabei ist der Gesamtumsatz des Plasmaeisens auf das Mehrfache der Norm gesteigert. Was hat das zu bedeuten? Diese Frage wurde in jüngster Zeit in Zusammenarbeit mit meinem Mitarbeiter *Wöhler* näher geklärt. Wir konnten zeigen, daß das in Form von Hämosiderin abgelagerte Eisen unter dem Einfluß leichter Säuerung (pH 6,0 und darunter) oder unter dem Einfluß reduzierender Substanzen wie Askorbinsäure oder Cystein größere Mengen Ferro-Ionen abgibt. Diese Ferro-Ionen führen nun interessanterweise zu einer vollkommenen Entgiftung der toxischen Gewebszerfallsstoffe, wie ihnen folgende Versuche zeigen (Tab. 2).

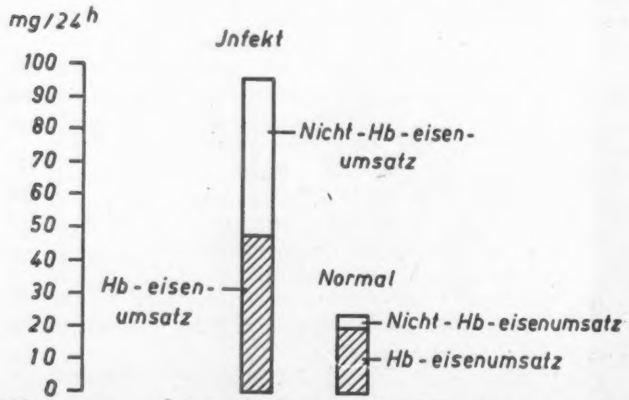


Abb. 3: Hb-Eisen und Nicht-Hb-Eisenumsatz beim Gesunden und beim Infektkranken.

Tabelle 2

Beeinflussung von Organabbauprodukten durch Hämosiderin, Ferrosulfat, Ferrichlorid, Cystein und Askorbinsäure, bei weißen Mäusen

Gruppe	Tierzahl	Dosierung pro Tier	Überlebenszeit n. Injekt. in Stunden		
			Durchschnitt	Min.	Max.
1	10	50 mg Milzhomogenat 6 Std. 37° C inkubiert s.c.	34,1h	14h	110h
2	5	50 mg Milzhomogenat + 2,5 mg Hämosiderin (pH=5,5) 6 Std. 37° C inkubiert s.c.	Überlebend		
3	5	50 mg Milzhomogenat + 20f. dlm Tetanustoxin + 2,5 mg Hämosiderin (pH=5,5) 6 Std. 37° C inkubiert s.c.	Überlebend		
4	5	50 mg Milzhomogenat + 20f. dlm Tetanustoxin + 1,4 mg Ferrosulfat (0,5 mg Fe•• Ionen) 6 Std. 37° C inkubiert s.c.	Überlebend		
5	5	50 mg Milzhomogenat + 20f. dlm Tetanustoxin + 1,4 mg Ferrichlorid (0,5 mg Fe••• Ionen) 6 Std. 37° C inkubiert s.c.	122,5h	84h	162h
6	5	50 mg Milzhomogenat + 20f. dlm Tetanustoxin + 0,2 ml 5%ige Cysteinlösung 6 Std. 37° C inkubiert s.c.	42,2h	35h	61h
7	5	50 mg Milzhomogenat + 20f. dlm Tetanustoxin + 0,2 ml 10%ige Askorbinsäurelösung 6 Std. 37° C inkubiert s.c.	49h	39h	66h

Ich darf noch erwähnen, daß durch dieselben Ferro-Ionen auch Bakterientoxine, wie Tetanustoxin, Diphtherietoxin oder Botulismustoxin total entgiftet werden. Wir haben also in dem System der eisenbeladenen RES-Zellen eine bedeutsame Entgiftungsstation des Organismus vor uns. Denn dieselben Zellen, die an den Ufern der Blutstrombahn sitzen und Giftstoffe aus dem Blute aufnehmen, beladen sich mit Eisen in Form des Hämosiderins, welches zusammen mit Reduktoren die aufgenommenen Gifte unschädlich macht. Wie Untersuchungen an Tetanus- und Diphtheriepferden, die wir früher gemeinsam mit *Keiderling* und *Stüwe* durchführten, gezeigt haben, tritt dieser unspezifische Entgiftungsmechanismus so lange in Funktion, bis spezifische Antikörper, deren Bildung längere Zeit benötigt, in Tätigkeit treten. Da wir bei Gewebsabbauprodukten im allgemeinen nicht mit der Bildung von Antikörpern rechnen können, so ist in diesem Falle dieser unspezifische Entgiftungsmechanismus von noch viel größerer Bedeutung. Weitere Untersuchungen müssen klären, wie sich dieser Entgiftungsmechanismus chemisch vollzieht. Wir wissen bisher nur, daß es keine Ionenreaktion ist, da der Entgiftungsvorgang längere Zeit mindestens 10 Minuten benötigt. Auch vollzieht sich die Entgiftung unter Ausschluß von Sauerstoff in derselben Weise.

Mit der Betrachtung des Plasmakupfers bei der Entzündung haben wir bereits ein Gebiet betreten, das in neuerer Zeit in der Klinik eine zunehmende diagnostische Bedeutung gewinnt. Denn nicht nur die Phenoloxydase (Cäruloplasmin) tritt bei Entzündungen vermehrt im Blute auf, sondern auch viele andere **Fermente.** Man kann generell sagen, daß jede größere Gewebsläsion, bei welcher Parenchymzellen geschädigt oder zerstört werden, dazu führt, daß die normalerweise in der Zelle eingeschlossenen Fermente in größerer Menge in die Blut-

bahn ausgeschleust werden. Die Konzentration der Fermente im Blutplasma wird dabei um so höher sein, in je höherer Konzentration das jeweilige Ferment in dem betreffenden lädierten Organ enthalten ist. Deshalb steigt zum Beispiel die GOT bei einem Herzinfarkt im Plasma sehr viel höher an als die GPT. Erstere ist im Herzmuskel in sehr viel höherer Konzentration enthalten als letztere. Dagegen zeigt eine Läsion der Leber, in der die beiden Fermente extra in gleicher Konzentration vorkommen, einen annähernd gleichstarken Anstieg der beiden Fermente im Blutplasma. Der Vorgang wird in folgendem Versuch, den mein Mitarbeiter *Göggel* auf meine Veranlassung hin durchgeführt hat, besonders deutlich: Quetscht man bei Kaninchen zweimal je 1 Minute die Leber, so sieht man nach 3—6 Stunden eine erhebliche Zunahme der GOT und der GPT im Blutsplasma (Abb. 5 u. 6). Im Laufe von 3 Tagen kehren die Werte wieder zur Norm zurück. Daß es nicht der operative Eingriff mit Narkose als solcher ist, der die Fermenterhöhung im Blute bewirkt, geht daraus hervor, daß der Eingriff ohne Quetschung der Leber keine Fermentveränderung im Blute bewirkt (siehe Abb. 4 u. 5).

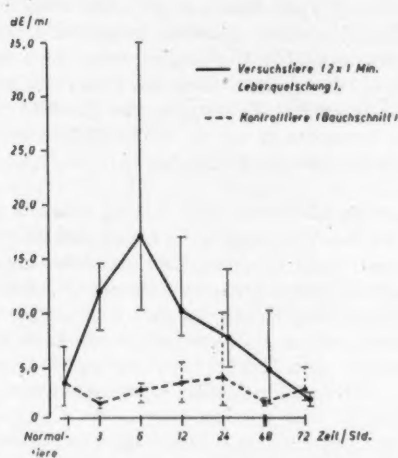


Abb. 4: SGOT (Serum-Glutaminsäure-Oxalessigsäure-Transaminase).

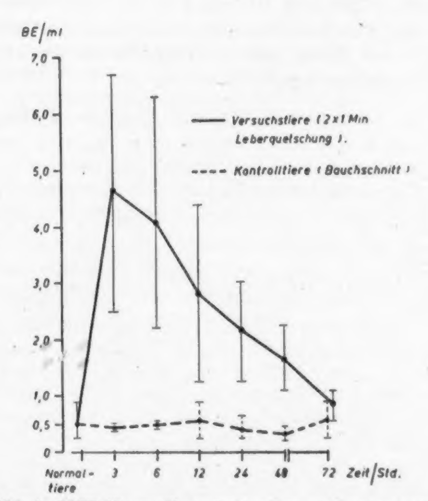


Abb. 5: SGPT (Serum-Glutaminsäure-Pyruvat-Transaminase).

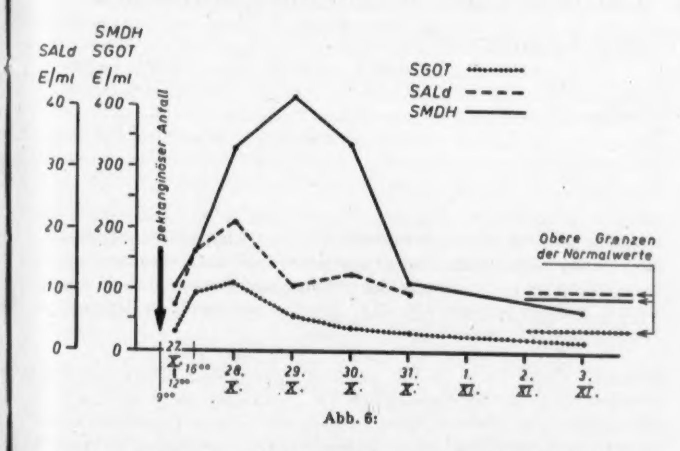


Abb. 6:

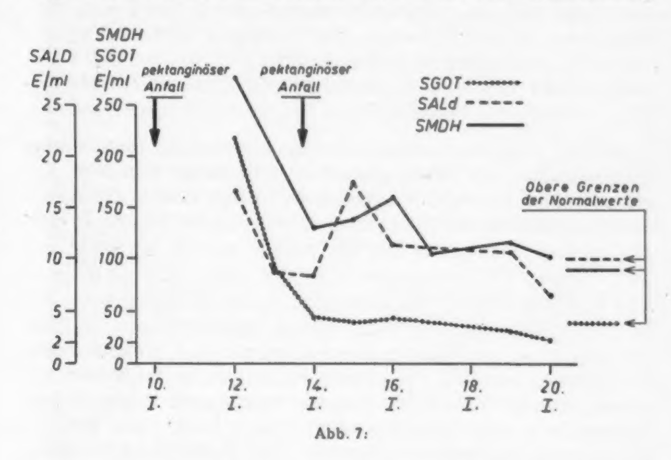


Abb. 7:

Derselbe Vorgang der Zell-Läsion wie bei Quetschung der Leber spielt sich beim akuten **Koronarverschluß** am Herzen

Tabelle 3

Verhalten einzelner Serumenzyme bei verschiedenen Erkrankungen

Erkrankung	Fermente: / Normalwerte im Serum	SGOT	SGPT	SMDH	SALD	SLAP
	Normalwerte im Serum	4 – 40 E.	5 35 E.	40—90 E.	3—10 E.	120—250 E.
Akuter Herzinfarkt		++++	(+)	++++	++	=
Akute Lungenembolie		+	=	+	=	?
Akute Virushepatitis		+++++	+++++	++	+++	+
Chronische Hepatitis		++++	++++	+	+	(+)
Leberzirrhosen (mit frischen Nekrosen)		+++	+++	+	+	(+)
Leberzirrhosen (stationär)		=	=	=	=	=
Lebermetastasen		(+) (+)	(+) (+)	(+)	(+)	(+)
Verschlußikterus (durch Steine)		+++	+++	+	+	?
Verschlußikterus (durch Malignom)		+++	+++	+	+	?
Posthepatitische Bilirubinämie		=	=	=	=	=
Fettleber		(+)	(+)	?	(+)	?
Akute Pankreatitis		+++	+	++	(+)	+
Akute Pankreasnekrose		++	=	++	+	+
Pankreas-Malignom		+	+	?	(+)	+++

SGOT: Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase. SGPT: Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase. SMDH: Serum-Milchsäure-Dehydrase = HDPN-H₂-Pyruvat-Transhydrogenase. SALD: Serum-Aldolase = FDP-Triosephosphat-Lyase, SLAP: Serum-Leuzin-Amino-Peptidase. + = bis 2fache des oberen Grenzwertes. ++ = bis 3fache des oberen Grenzwertes. +++ = bis 4fache des oberen Grenzwertes. ++++ = bis 5fache des oberen Grenzwertes. +++++ = über 5fache des oberen Grenzwertes. = = innerhalb des Normbereiches. ? = nicht untersucht.

ab. Die Folge ist eine massive Ausschleusung von Fermenten aus den Herzmuskelzellen in die Blutbahn. Abb. 6 zeigt den schon wenige Stunden später einsetzenden Anstieg der GOT, der Ald und der MDH im Blutserum. Auch hier sehen wir nach 3—5 Tagen einen weitgehenden Rückgang zur Norm, während der Gipfel nach 24—48 Stunden erreicht wird. Der Fermentanstieg nach einem pektanginösen Anfall ist für eine Herzinfarktdiagnose zuverlässiger als das EKG. Denn es gibt Innenschichtinfarkte, die der elektrokardiographischen Diagnostik entgehen können.

Abb. 7 zeigt bei einem Fall von Herzinfarkt nach einem zweiten schweren pektanginösen Anfall einen erneuten Anstieg der Aldolase und Milchsäuredehydrogenase, während die Transaminase dieses Ereignis nicht verzeichnet. Man mag daraus ersehen, daß es für die Diagnostik wichtig ist, nicht nur ein Ferment zu bestimmen. Oft gibt erst ein Fermentspektrum eine klare Aussage über den Vorgang wie auch für die Organläsion. Der Leiter meines Fermentlabors, Dr. *Göggel,* hat seine vorläufigen Ergebnisse mit der gleichzeitigen Bestimmung von fünf verschiedenen Fermenten im Blutserum, denen zirka 5000 Einzelbestimmungen zugrunde liegen, in folgender Tabelle 3 niedergelegt. Man erkennt, wie erst die Betrachtung des Fermentspektrums eine spezifischere Diagnose erlaubt. Besonders interessant sind die außergewöhnlich hohen Fermentanstiege im Beginne einer Virushepatitis.

Sie treten bereits vor der Entwicklung des Ikterus auf, wobei besonders hohe Anstiege etwa auf 3000—5000 Einheiten GOT, auf eine besonders schwere Verlaufsform schließen lassen. Die Aufstellung eines Fermentspektrums läßt auch unschwer die Unterscheidung eines Verschlußikterus von einem Parenchymikterus zu. Die Werte liegen beim Verschlußikterus durchgehend viel niedriger.

Ein besonders interessantes Ferment, dem wir in jüngster Zeit unsere Aufmerksamkeit geschenkt haben, ist die Leuzin-Amino-Peptidase (LAP). Sie wird vorzugsweise von den Pankreaszellen gebildet, kommt aber auch in der Darmschleimhaut und in der Leber, wenn auch in geringerer Menge, vor. Im Blute von Fällen mit Pankreaskarzinom ist es besonders stark erhöht. Es besteht eine gewisse Hoffnung mit Hilfe dieses Ferments in der so schwierigen Pankreasdiagnostik weiterzukommen. Doch sind dazu erst noch weitere Studien notwendig.

Der gegebene Überblick über die bei einer Organläsion im Blute ablaufenden Vorgänge hat gezeigt, daß es heute möglich ist, tiefer als bisher in diese Geschehnisse Einblick zu gewinnen. Die Forderung *Ernst von Rombergs,* daß es ein dringendes Bedürfnis der Klinik sei, das Studium der Allgemeinreaktion immer weiter zu vertiefen, ist heute in einem weiten Ausmaße erfüllt. Die immer tiefer gehende Analyse der im Blute dabei auftretenden Veränderungen wird vielleicht einmal dazu führen, daß wir nicht nur eine Organläsion daran erkennen, sondern auch ihre Lokalisation und vielleicht auch ihre Natur erschließen können. Aber trotz dieser unerhörten Fortschritte der Laboratoriumsdiagnostik wird die Erfassung des gesamten klinischen Bildes, von der die Laboratoriumsdiagnostik nur ein Teil ist, immer das Ziel ärztlicher Kunst bleiben, wie das *Ernst von Romberg* stets mit besonderem Nachdruck vertreten hat.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. h. c. L. Heilmeyer, Freiburg i. B., Hugstetterstr. 55.

DK 616 - 002

Aus der Universitäts-Kinderklinik Heidelberg (Luisenheilanstalt) (Direktor: Prof. Dr. med. *Ph. Bamberger)*

Über die peri- und pränatale Strahlenbelastung des Menschen und ihre Gefahren*)

von HANS GÜNTER NÖLLER

Zusammenfassung: Nach einer kurzen Übersicht über die recht verschiedenen Möglichkeiten einer Einwirkung energiereicher Strahlung auf den Säugling und den menschlichen Foeten wird auf die erhöhte somatische Strahlenempfindlichkeit noch nicht ausgereifter Gewebe hingewiesen. Eine große Zahl von Beobachtungen über Schädigungen von Kindern durch peri- oder pränatale Strahleneinwirkung belegt die hierdurch entstehenden Gefahren. Während Entwicklungsstörungen vorwiegend nach Belastungen mit hohen Dosen auftreten, sind maligne Erkrankungen wie Leukämien etz. teilweise schon nach relativ niedrigen Strahlenmengen beobachtet worden, wie sie beispielsweise die röntgenologische Geburtsbeurteilung mit sich bringt. Abschließend werden die sich aus derartigen Beobachtungen ergebenden Konsequenzen geschildert.

Summary: After a short review of the many different possibilities accompanying the effect of powerful radiation on the infant and on the human fetus, the increased somatic radiation sensitivity of immature tissue is pointed out. A large number of observations of damages or prenatal effects of radiation confirms the thereby developing dangers. Whereas development disturbances chiefly occur after application of high doses, malignant diseases such as leucaemia etc., have partly been observed after application of relatively low amounts of radiation, as is the case in the radiographic examination of women shortly before delivery. Finally, conclusions resulting from these observations are outlined.

Résumé: Après avoir donné un bref aperçu des possibilités fort diverses d'une action exercée par les radiations pénétrantes sur le nourrisson et le foetus humain, l'auteur souligne la sensibilité somatique élevée aux radiations des tissus encore imparfaitement formés. Un grand nombre d'observations de lésions produites sur des enfants par l'action péri- ou prénatale des radiations fournit la preuve des dangers résultant de l'utilisation du radio-diagnostic.

Tandis que des troubles du développement apparaissent principalement après une exposition à de hautes doses de radiations, des affections malignes telles que des leucémies ont été observées après des intensités de radiations relativement faibles, de l'ordre de celles mises en jeu par l'emploi du radio-diagnostic obstétrique. Pour terminer l'auteur décrit les conséquences résultant de tellse observations.

*) Herrn Prof. Bamberger in Verehrung und Dankbarkeit zum 60. Geburtstag

Auf vielen Gebieten der Medizin sind uns die Röntgenstrahlen heute ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel. Die Zahl der jährlich durchgeführten Röntgenuntersuchungen ist ständig im Steigen. Dank der Entwicklung neuer diagnostischer Methoden werden der Anwendung dieser Strahlen fortlaufend weitere Bereiche eröffnet. Diagnostik, Therapie und Forschung bringen die Strahlen in Kontakt mit Menschen jedes Lebensalters einschließlich des Säuglingsalters; selbst das noch ungeborene Kind ist bei nicht wenigen Untersuchungen den Strahlen ausgesetzt.

Der Säugling kommt manchenorts schon am ersten Lebenstage ohne strenge Indikation, ja routinemäßig, mit den Röntgenstrahlen in Berührung! In mehreren Kliniken (40) wird systematisch beim Neugeborenen mit Röntgenstrahlen nach geburtshilflichen Frakturen, Skelettanomalien, Atelektasen, Atresien im Bereich des Verdauungskanals, selbst nach Zwerchfellhernien etz., gefahndet. Nicht wenige Arbeiten (8, 9, 15 etz.) preisen den Wert der allgemeinen Röntgenkontrolle des Verdauungskanals beim Neugeborenen!

Bayer (3) möchte der Forderung nach systematischer Rö-Untersuchung aller Säuglinge — spätestens im Alter von 6 Wochen — zur Früherfassung etwa vorliegender Hüftluxationen zum Durchbruch verhelfen. Er selbst hat zu diesem Zweck mehr als 550 Säuglinge untersucht.

Von anderer Seite (37, 38) liegen umfangreiche Untersuchungen an mehr als 1000 Kindern über das Röntgenbild des — gesunden! — Säuglingsohres vor. Auch die Doppelkonturierung der langen Röhrenknochen bei Säuglingen war Anlaß zu recht ausgedehnten Studien. So zog ein Autor (28) seine Schlüsse aus Oberschenkelaufnahmen an 128 Kindern, bei denen wohl durchwegs die Keimdrüsen mit Strahlen belastet worden sind. Ein anderer Untersucher (22) ging der gleichen Frage nach, indem er bei 100 Frühgeborenen in monatlichen Abständen Röntgenaufnahmen auswertete (!).

Seit Aufkommen der geburtshilflichen Rö-Diagnostik ist auch der **menschliche Foetus** einer nicht zu vernachlässigenden Belastung durch energiereiche Strahlung ausgesetzt.

Bereits 1896, ein Jahr nach der Entdeckung der Röntgenstrahlen, gelangen *Davis* sowie auch *Spencer* Schwangerschaftsaufnahmen. Im gleichen Jahr schon befaßte sich *Vernier* (26) — wenn auch ohne großen Erfolg — mit röntgenologischen Beckenmessungen. Drei Jahre später schuf *Albert* (1) mit seiner Aufnahmemethodik die exakten Grundlagen für die geburtshilflich mitunter extrem wichtigen Beckenmessungen an Schwangeren, die heute noch — nur leicht modifiziert — in Deutschland in Form der *Martius-Albert*schen Aufnahme und in Amerika als Verfahren nach *Thoms* in Gebrauch sind. Daneben wurden allein bis zum ersten Weltkrieg ca. 25 weitere röntgenologische Beckenmeßverfahren, darunter einige stereometrische, entwickelt, die sich sämtlich nicht recht haben durchsetzen können. Im Jahre 1908 erschien der erste geburtshilfliche Röntgenatlas (*Leopold* u. *Leisewitz* [26]). *Warnekros* (52) legte 10 Jahre später seinem Atlas über „Schwangerschaft und Geburt im Röntgenbild" eine verfeinerte Aufnahmetechnik zugrunde, die eine Darstellung der mütterlichen Knochen ohne Überstrahlung der kindlichen Teile gestattete. Sein Werk hat den röntgenologischen Methoden in der Geburtshilfe starken Auftrieb verliehen.

Die **geburtshilfliche Rö-Diagnostik** wird in ständig steigendem Ausmaß zur Geburtsbeurteilung herangezogen. In der Wahl des Untersuchungszeitpunktes, der Aufnahmetechnik und in der Indikationsstellung weichen die einzelnen geburtshilflichen Schulen stark voneinander ab. In der Regel werden drei Röntgenaufnahmen zu einer exakten Beurteilung der Beckenmasse in ihrer Beziehung zum kindlichen Kopf als notwendig erachtet. Während man in Deutschland an vielen Stellen mit der Strahlenverabreichung recht zurückhaltend ist und für die geburtshilfliche Rö-Diagnostik strenge Indikationen fordert, hat man im Ausland, besonders in Amerika, auf Grund der in einem großen Teil der Kliniken bei jeder Primapara oder „vorbelasteten" Multipara geradezu routinemäßig durchgeführten Rö-Becken- und Kopfmessung umfangreiche pelvimetrische Untersuchungen vorgenommen. So berichteten beispielsweise kürzlich *Mengert* und *Korkmas* (34) über nahezu 4000 von ihnen seit dem Jahre 1945 durchgeführte geburtshilfliche Rö-Beckenmessungen.

Auch zum **Ausschluß der Placenta praevia** werden heute — vorwiegend in den angelsächsischen Ländern — gern die Röntgenstrahlen herangezogen.

Steinmetz (49), *Watson* u. *Jordan* (53), *Borell* u. *Fernström* (7) sowie viele andere Autoren haben ihre teils recht umfangreichen Erfahrungen mit der Plazentographie geschildert.

Hartley beziffert die seit 1949 in seiner Einflußsphäre durchgeführten röntgenologischen Schwangerschaftsuntersuchungen auf insgesamt 10 000. Im Jahre 1955 wurden von 1000 Rö-Untersuchungen an Schwangeren seiner Klinik 33,2% zur Pelvimetrie, 25,1% zur Bestimmung der Fruchtreife, 16,8% zur Darstellung der Plazenta und 8,7% zum Ausschluß von Mehrlingsschwangerschaften durchgeführt. Hartley sammelte ein gewaltiges Material über die **röntgenologische Fruchtreifebestimmung** (25); er mißt dieser Methode stets dann eine besondere Bedeutung zu, wenn aus irgendeinem Grunde Zweifel am erwarteten Reifegrad des Kindes bestehen.

Zsebök (56) bestimmt die Fruchtlänge pränatal bis herab zum 6. Schwangerschaftsmonat mit einer von ihm erdachten Rö-Methode. Er berichtet von Reihenröntgenuntersuchungen über das Auftreten der Knochenkerne an mehr als 1000 Früchten. Um die Fruchtlänge aus dem Abstand des ersten vom fünften Lendenwirbelkörper zu ermitteln, hat er in Verbindung mit einer großen Zahl von Schwangerschaftsaufnahmen die in zwei Ebenen hergestellten Rö-Aufnahmen von 500 reifen, lebenden Neugeborenen ausgewertet.

Salisachs (40) sieht in der pränatalen Diagnostik von Unwegsamkeiten im Verdauungskanal, wie sie kürzlich *Ezes* (17) gelungen ist, ein Ideal. Allen Ernstes erhofft er das Kommen der Zeit, in der man der Graviden Stoffe injizieren kann, die in den Foeten übergehen und durch Kontrastgabe im fetalen Verdauungsweg röntgenologisch Darmunwegsamkeiten erfassen lassen.

Derartige Untersuchungen sind größtenteils weder von entscheidendem Nutzen für die Wissenschaft noch für den Geburtshelfer, die Mutter oder das Kind und stellen darüber hinaus für den jüngeren Foeten — etwa im 6. Schwangerschaftsmonat — ein erhebliches gesundheitliches Risiko dar. Sie sollen uns Anlaß sein, von pädiatrischem Standpunkt aus auf die Gefahren der peri- und pränatalen Strahlenbelastung des Kindes einzugehen.

Auch **radioaktive Isotope** sind bei Schwangeren und Neugeborenen gelegentlich — meist zu Forschungszwecken — verabreicht worden. Es seien hier nur kürzlich veröffentlichte Untersuchungen über die Absorption radioaktiven Eisendextrans während der Schwangerschaft (16), moderne, mittels radioaktiven Chroms durchgeführte Studien über die Lebensdauer von Frühgeborenenerythrozyten (22) und Arbeiten über das Stoffwechselschicksal von radioaktivem Phosphor selbst bei Frühgeborenen bis herunter zu einem Gewicht von 1280 g (51) erwähnt.

Die ersten somatischen Schädigungen des Menschen durch energiereiche Strahlen wurden bereits kurze Zeit nach Aufkommen des Radiums und der Röntgenstrahlen beobachtet. *Muller* schuf mit der Entdeckung der mutagenen Wirkungen auch auf genetischem Gebiet die wissenschaftlichen Grundlagen der biologischen Strahlenwirkungen. Dank der unzähligen — nicht zuletzt durch die Besonderheiten unseres Zeitalters bedingten — strahlenbiologischen Untersuchungen sind die einzelnen Strahlenwirkungen auf das Lebewesen heute wohl zum großen Teil bekannt. Die Theorie der Strahlenbelastung soll hier nur gestreift werden, wir haben uns damit an anderer Stelle ausführlicher auseinandergesetzt.

In der strahlenbiologischen Literatur sind nur relativ wenige Arbeiten über Fragen der Strahlenwirkung auf noch unreife, gesunde Gewebe bzw. Organismen zu finden, während über Keimschädigungen (Schädigungen der unbefruchteten Samen- oder Eizelle bzw. ihrer Vorstufen) und über Schädigungen des ausgereiften Organismus viele hervorragende Arbeiten vorliegen. Selbst der Gonadenbelastung der Frucht, also den strahlenbedingt auftretenden Erbschädigungen der eventuellen Nachkommen des noch ungeborenen Kindes, wird ein recht breiter Raum gewidmet (z. B. 10), die Möglichkeit einer **Fruchtschädigung** selbst findet hingegen meist keinerlei Erwähnung. Es soll daher hier

lediglich auf Schädigungen des ungeborenen Kindes und des jungen Säuglings eingegangen werden, die noch im Individualleben manifest werden können. Erbschädigungen, die zweifellos auch durch die gleichen Strahleneinwirkungen verursacht werden, seien hier nicht Gegenstand der Besprechung, da sie wegen ihrer langen Laufzeit bis zur Manifestation (in der Regel frühestens in der 3. Generation) trotz ihres sicher außerordentlich großen praktischen Interesses noch keineswegs beurteilt werden können und da sie sich nicht durch Besonderheiten in der peri- und pränatalen Lebensperiode auszeichnen.

Schon in den ersten Jahren des Umganges mit Röntgenstrahlen wurde erkannt, daß die Zelle unter der Zellteilung eine besonders hohe Strahlenempfindlichkeit aufweist. Später zeigte sich weiter, daß jede Zelle während der Mitose in der Prophase ein Stadium allerhöchster Strahlenempfindlichkeit durchschreitet und daß sie auch in der Telophase wieder hochgradig strahlenempfindlich ist. Die besonderen Volumverhältnisse der Chromosomen während dieser beiden Mitosephasen gestatten mit Hilfe der Treffertheorie eine zwanglose Deutung dieser Empfindlichkeitsunterschiede (27). Da die Zahl der Mitosen in den einzelnen ausgereiften Geweben sehr verschieden groß ist, unterscheiden sich die einzelnen Gewebe recht erheblich in ihrer Beeinflußbarkeit durch Röntgenstrahlen. Mausergewebe, also Gewebe mit hoher Mitoserate, sind weit strahlenempfindlicher als mitosenarme Gewebe. Von vielen Autoren wurden Strahlenempfindlichkeitsskalen aufgestellt. Tab. 1 bringt eine solche Skala unterschiedlicher Strahlenempfindlichkeit nach *Du Mesnil de Rochemont* (41).

Tab. 1

1. Lymphgewebe, Knochenmark	9. Seröse Häute
2. Thymus	10. Lunge
3. Ovarien, Hoden	11. Abdominaldrüsen
4. Schleimhäute	12. Thyreoidea
5. Speicheldrüsen	13. Muskelgewebe
6. Haarpapillen	14. Bindegewebe und Gefäße
7. Schweiß- und Talgdrüsen	15. Knorpel- u. Knochengewebe
8. Epidermis	16. Ganglienzellen und Nerven

Während die Mausergewebe am Anfang der Aufstellung vermöge ihrer hohen Mutationsrate leicht durch Strahlen beeinflußbar sind, zeigen Knochen- und Nervengewebe am Ende der Tabelle als Dauergewebe kaum noch Reaktionen auf die Strahleneinwirkung.

Im Gegensatz zu voll entwickelten Individuen können bei unreifen Organismen diese Empfindlichkeitsunterschiede keinesfalls in gleichem Maße gelten. Alle Gewebe sind noch im Aufbau und wegen ihrer gegenüber dem späteren Leben wesentlich höheren Mitoserate erheblich strahlenempfindlicher. Abb. 1 (aus 27) zeigt ein 12 Tage altes Hühnchen, dessen rechter Flügel am ersten Lebenstage mit Rö-Strahlen belastet worden ist und wegen der Schädigung des Knochenbildungsgewebes im Wachstum zurückblieb. Auch das Nervensystem, das als völlig ausdifferenziertes und somit kaum strahlenempfindliches Gewebe seinen Platz am Ende der Tabelle einnimmt, ist während seiner Entwicklung pränatal starken Schädigungen durch energiereiche Strahlen unterworfen.

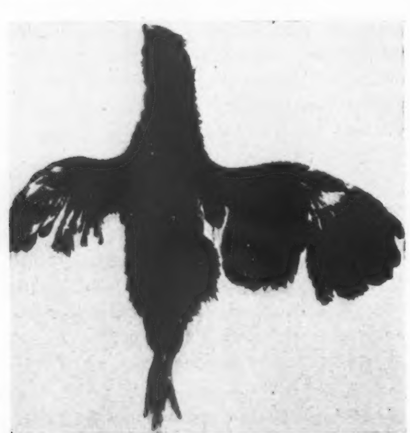


Abb. 1: 12 Tage altes Hühnchen, dessen rechter Flügel am ersten Lebenstage mit Rö-Strahlen belastet worden ist (aus 27).

Selbst die ausgesprochenen Mausergewebe sind pränatal weit strahlenempfindlicher als später im ausgereiften Organismus. Abb. 2a—2d aus einer hier kürzlich wegen einer anderen Fragestellung durchgeführten Versuchsreihe zeigen Milzausstriche von Mäuseembryonen und von Mäusen verschiedener Altersstufen sechs Stunden nach Ganzkörperbestrahlung der Tiere mit 600 r. Aus dem Grad der fettigen Degeneration ist einwandfrei zu erken-

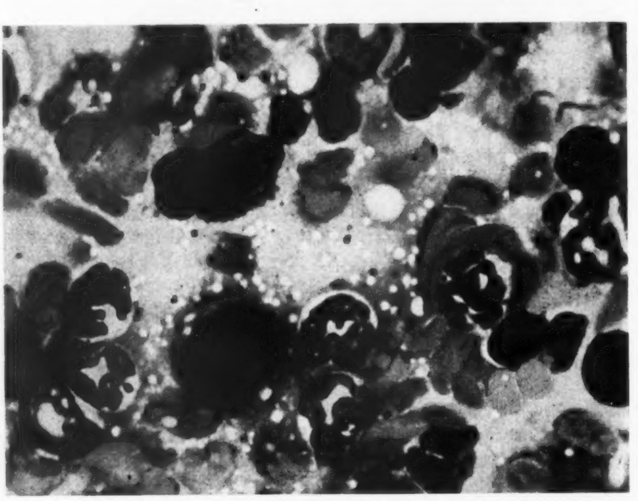


Abb. 2a: Milzausstrich Mäuseembryo, 6 Std. nach Ganzkörperbestrahlung mit 600 r. Reichlich Zeichen fettiger Degeneration.

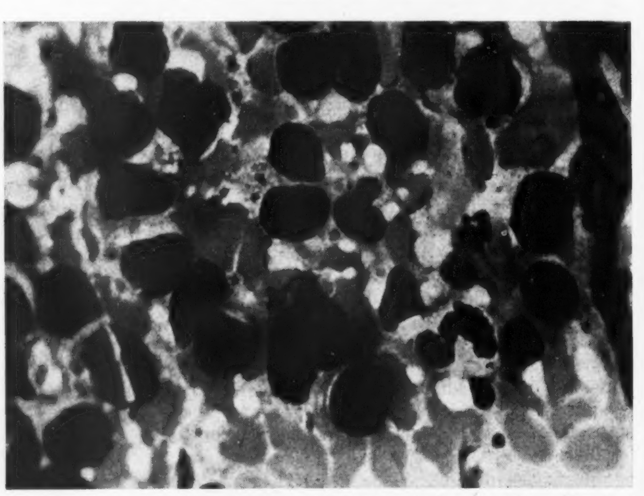


Abb. 2b: Milzausstrich Maus, 4 Tage alt, 6 Std. nach Ganzkörperbestrahlung mit 600 r. Reichlich Zeichen fettiger Degeneration, Kernfragmente.

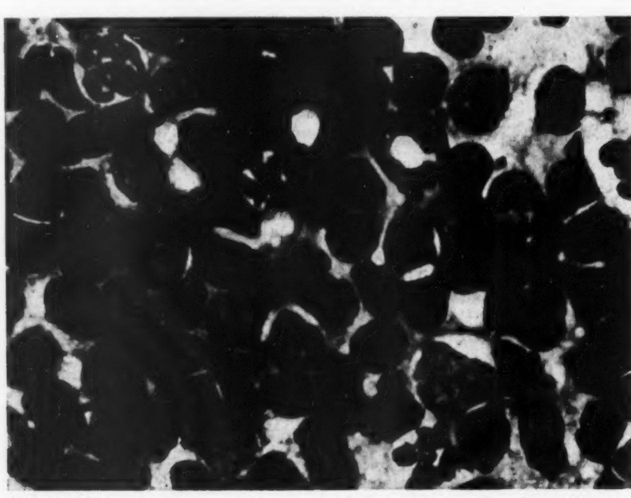


Abb. 2c: Milzausstrich Maus, 3 Monate alt, 6 Std. nach Ganzkörperbestrahlung mit 600 r. Kaum noch Zeichen fettigen Zellzerfalls, spärlich Kernzerfallszeichen.

nen, daß die Strahlenwirkung beim Embryo und beim jungen Tier weit größer ist als bei dem ausgereiften Organismus.

Beim Kinde sind bis heute zahlreiche Beobachtungen über Entwicklungshemmungen und über sicher mutative Zellschädigungen bekanntgeworden, die mit großer Wahrscheinlichkeit durch pränatale Strahleneinwirkung verursacht worden sind. Ein Teil der **Beobachtungen über Fruchtschädigungen** beim Menschen stammt aus den ersten Jahren der Rö-Strahlenanwendung. Strahlenunfälle und Beobachtungen nach therapeutischer Bestrahlung der Bauchorgane — die oft wegen der Malignität des Grundleidens in Kauf genommen werden mußte — sowie die Beobachtungen an Schwangeren, die bei den Kernwaffenexplosionen in Hiroschima und Nagasaki hoher Bestrahlung ausgesetzt waren, geben über weitere Schäden Auskunft. Während bei stärksten Strahleneinwirkungen, die von den Schwangeren gerade noch überlebt werden, Fruchttod und Abort eintreten, finden sich bei stark belasteten Kindern um so häufiger Schädigungen, je früher die Strahleneinwirkung während der Schwangerschaft erfolgte. Im Vordergrund der Schädigungen junger Früchte stehen Entwicklungsstörungen im ZNS, besonders Störungen in der Stirnhirn- und Augenbecheranlage.

Aus älteren Untersuchungen, die uns größtenteils leider keine exakten Strahlendosisangaben vermitteln, entnehmen wir folgende Zahlen: *Gauss* und *Krämer* (20) fanden bei 29 von 66 in utero bestrahlten Kindern Schädigungen. *Goldstein* und *Murphy* (23) konnten bei 28 von 106 während der Gravidität bestrahlten Kindern Krankheiten nachweisen, für die nur die Bestrahlung ätiologisch in Betracht kam. Ebenfalls soll *del Bueno* (12) bei einer gleichgroßen Zahl während der Schwangerschaft bestrahlter Kinder 28 Röntgenschädigungen, meist Mikrozephalien, gefunden haben. 22 dieser Geschädigten hatten ihre Bestrahlung während der ersten Schwangerschaftsmonate empfangen. *Birk* und *Schall* (6) berichteten über 38 intrauterin durch Röntgenstrahlen und durch Radium geschädigte Kinder, von denen 35 neurologische Defekte hatten; bei 11 waren Mikrozephalus und Augenerscheinungen nachweisbar, insgesamt 25 zeigten Mikrozephalus bei Vorliegen oder Fehlen anderer Hemmungsmißbildungen. 12 der Mütter erhielten ihre Bestrahlung zur Behandlung von Fibromen oder Myomen, 5 Frauen kamen wegen Amenorrhoe oder zwecks Sterilisierung mit den Strahlen in Kontakt. Eine Schwangere war röntgenologisch berufstätig, und nur 11 Frauen erhielten ihre Bestrahlung wegen maligner Erkrankungen.

In **Hiroschima** zeigten sich bei 27 von 205 Kindern, die der Bestrahlung in den ersten Schwangerschaftswochen ausgesetzt waren, Mißbildungen; 9 von 11 Kindern, die die Explosion innerhalb einer Entfernung von 1200 m vom Zielzentrum in utero überstanden hatten, wurden mikrozephal (31). 183 Kinder, die sich z. Z. der Explosion noch in utero oder in der ersten Säuglingszeit befanden, waren geistig gegenüber Vergleichskindern stark retardiert und im Wachstum zurückgeblieben. Insgesamt 4000 von 30000 nach den Kernwaffenexplosionen in Nagasaki und Hiroschima geborenen Kindern kamen mit Mißbildungen zur Welt.

Russel, *Harvey* und *Starr* (39) berichten über das Auftreten von kindlichen Schädigungen nach hochdosierter **Radiojodtherapie** (225 mC und 75 mC J^{131}) wegen Schilddrüsenkarzinoms bei zwei Schwangeren im dritten Monat. Beide Kinder wiesen schon in den ersten Lebenswochen Hypothyreosezeichen auf. Ein Säugling kam im Alter von fast 3 Monaten an einem Infekt ad exitum; pathologisch-anatomisch war kein Schilddrüsengewebe auffindbar.

Bereits in den ersten Jahren der Verwendung von Rö-Strahlen und von Radium traten strahlenbedingte maligne Krankheiten auf, in der Regel handelte es sich um Hautkarzinome. Im Laufe der mehr als 60jährigen Verwendung von Röntgenstrahlen konnten viele für den Strahlentherapeuten wesentliche neue Kenntnisse über strahlenbedingte Malignome gesammelt werden. In der letzten Zeit ist das gehäufte Vorkommen besonders von Leukämien nach strahlentherapeutischen Maßnahmen allgemein bekanntgeworden. In umfassenden englischen Untersuchungen (11) an mehr als 13000 erwachsenen Patienten, die wegen Spondylosis ancylopoetica in den Jahren 1935 bis 1955 Röntgentherapie erhalten hatten, zeigte sich, daß die Leukämiemorbidität das Mehrfache der Rate bei unbestrahlten Patienten und des Landesdurchschnittes erreichte.

Auch bei Kindern ist nach Einwirkung energiereicher Strahlen eine — recht erhebliche — **Erhöhung der Leukämiemorbidität** zu beobachten. Unter 1722 von *Simpson*, *Hempelman* und *Fuller* (46) beobachteten Kindern, die im frühen Säuglingsalter wegen Thymushyperplasie Röntgentherapie bekamen, erkrankten 7 statt des erwarteten Landesdurchschnittes von 0,6 an Leukämien.

Pränatale Strahlenbelastung kann ebenfalls zu einer deutlichen Erhöhung der Leukämiemorbidität schon im Kindesalter führen. Untersuchungen von *Manning* und *Carroll* (33) an 188 Kindern mit Leukämien ergaben, daß die Mütter nahezu doppelt so häufig während der Schwangerschaft therapeutische Bestrahlungen erhalten hatten wie Kontrollpersonen.

Nicht nur die Strahlenverabreichung in therapeutischen Dosen, bereits die Strahlendosis der röntgenologischen Schwangerschaftsuntersuchung ist in der Lage, den Keim für maligne Erkrankungen der Frucht zu setzen. Bei der Pelvimetrie wird der Föt je nach Art und Zahl der angefertigten Aufnahmen mit ca. 2—3 r belastet (*Stanford* [47], *Osborn*, *Bewley*, *Laws* und *Myddleton*). Eine derartig geringe Strahlendosis wird in der Erwachsenenmedizin meist als völlig unbedeutend angesehen. *Stewart*, *Webb*, *Giles* und *Hewitt* (50) haben in England die Mütter der während der Jahre 1953—1955 an Leukämien oder an anderen malignen Erkrankungen gestorbenen Kinder über Strahleneinwirkungen vor oder während der Schwangerschaft befragt. Von den erfaßten 259 Leukämiepatienten waren 42 während der Schwangerschaft einer Strahlenbelastung durch eine diagnostische Abdominaluntersuchung (meist durch die Rö-Pelvimetrie) ausgesetzt, während von einer gleichgroßen Zahl gesunder Vergleichskinder nur 24 eine derartige Bestrahlung intra-uterin erhalten hatten. Ebenso wurden von den 78 Kindern mit anderen malignen Erkrankungen 43 während der Schwangerschaft entsprechend strahlenbelastet, hingegen waren von einer gleichen Zahl von Kontrollkindern in dieser Gruppe nur 21 pränatal mit Strahlen in Kontakt gekommen. Die *Stewart*schen Untersuchungen weisen klar auf die Gefahren hin, denen das Kind bei routinemäßiger Durchführung von röntgenologischen Schwangerschaftsuntersuchungen ausgesetzt sein würde.

Die Aufzählung der peri- und pränatalen Gefährdungen der menschlichen Frucht durch energiereiche Strahlung könnte noch um ein beträchtliches fortgesetzt werden; doch die wenigen gegebenen Beispiele entwerfen bereits ein hinreichend deutliches Bild von der somatischen Gefährdung der bestrahlten Kinder. Auf strahlenbedingte Krankheiten, die vorwiegend in späteren Lebensabschnitten auftreten — Karzinome manifestieren sich im Gegensatz zu Leukämien und Sarkomen erst sehr spät, oft nach 20 und mehr Jahren (2) —, sowie auf Erbkrankheiten sei hier noch gar nicht eingegangen.

Von vielen Seiten sind bis heute **Warnungen** vor der Applikation jeglicher energiereichen Strahlung ausgesprochen worden, die über das für das gesundheitliche Wohl erforderliche Maß hinausgeht. Die Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde hat mit ihrer Warnung vor der Verabreichung radioaktiver Isotope (21) erreicht, daß derartige Stoffe heute kaum noch beim Kinde in Diagnostik und Forschung angewandt werden. Es erscheint im Rahmen der Besprechung der peri- und pränatalen Strahlenbelastung wegen der besonders hohen Strahlenempfindlichkeit in diesen Ausreifungsstadien zweckmäßig, gesondert darauf hinzuweisen, daß jede nicht allerdringendst indizierte Strahlenanwendung bei der Schwangeren und beim Neugeborenen unterbleiben muß. Weiter soll bei der Frau vor jeder anderen Röntgenstrahlenanwendung, zumindest von jeder therapeutischen, Klarheit darüber bestehen, daß keine Schwangerschaft vorliegt. Nach den bis heute gesammelten Beobachtungen wird die Schwangerschaftsunterbre-

chung von vielen Autoren (35 etz.) bejaht, wenn sich herausstellt, daß der Foetus in den ersten Entwicklungsmonaten energiereichen Strahlen in therapeutischen Dosen ausgesetzt war. Dieser Hinweis ist von besonderer Wichtigkeit, da erst in allerneuester Zeit wieder — wenn auch vorwiegend im Ausland — der Strahlentherapie der Amenorrhoe und anderer benigner Frauenkrankheiten das Wort geredet wird (19, 24 etz.).

Schrifttum: 1. Albert: Zbl. Gynäk., 13 (1899), S. 418. Zit. bei 26. — 2. Bauer, K. H.: Das Krebsproblem (1949). — 3. Bayer, R.: Wien. med. Wschr., 108 (1958), 9, S. 186. — 4. Bewley, D. K., Laws, J. W. u. Myddleton, C. J.: Brit. J. Radiol., 30 (1958), 354, S. 286. — 5. Billings, M. S., Norman, A. u. Greenfield, M. A.: Radiology, 69 (1957), 1, S. 37. — 6. Birk, W. u. Schall, L.: Die Behandlung der Kinderkrankheiten mit Ultraviolett- und Röntgenstrahlen. 2 Aufl. Sonderbände zur Strahlentherapie, Urban u. Schwarzenberg (1932). — 7. Borell, U., Fernstrom, I. u. Westman, A.: Geburtsh. u. Frauenheilk., 18 (1958), 1, S. 1. — 8. Carbonell, Gubern, Salisachs u. Claret: Rev. esp. de Pediat., 11, 64 (1955), S. 443, zit. b. 40. — 9. Claret Corominas, I.: Acta Pediat., 161 (1956), S. 386, zit. b. 40. — 10. Clayton, C. G., Farmer, F. T. u. Warrick, C. K.: Brit. J. Radiol. (1957), S. 291. — 11. Curt Brown, W. M. u. Doll, R.: Med. Research council Report Cmd 9780 (1956), S. 87. — 12. Del Buono, P.: Atti 4. Congr. naz. Radiobiol. (1940), zit. b. 27. — 13. Dexeux, S., del Llano, L. u. Dexeux, J. M.: Acta Sinec., 7 (1956), 12, S. 591. — 14. Dexeux, J. M.: Las Posibilidades Pronósticas de la Radiopelvimetria. Universidad de Barcelona. Imp. Elzeviriane y Lib. Cami, Barcelona. — 15. Domenech Claros, A. u. Claret Corominas, I.: Acta Ibérica Radiológica Cancerológica, 11 (1956), S. 289, zit. b. 40. — 16. Evans, I. A. J. u. Ramsey, N. W.: The Lancet (1957), S. 1192. — 17. Ezes, H. et al: Bull. Fed. Gynéc. Obstét. franç., 8, 4, 437 (1956), zit. b. 40. — 18. Fochem, K. u. Narik, G.: Gynaecologia, 143 (1957), 3, S. 138. — 19. Forrest, M. S.: Med. J Aust. (1957), S. 325. — 20. Gauss, C. J.: Strahlentherapie, 37 (1930), S. 511, zit. n. 6. — 21. de Rudder: Dtsch. med. Wschr., 79 (1954), 44, S. 1647. — 22. Gilardi, A.: Schweiz. med. Wschr., 87 (1957), 47, S. 1456. — 22a. Glaser: Amer. J. Röntgenol., 61 (1949), S. 482, zit. b. 28. — 23. Goldstein, L. u. Murphy, D. P.: Amer. J. Obstet., 22 (1929), S. 322, zit. b. 6. — 24. Hanson, B. S.: Med. J. Aust. (1957), S. 134. — 25. Hartley, J. B.: Brit. J. Radiol., 30 (1957), S. 359, 561. — 26. Helwig, H.: Röntgenologische Messungen in der Geburtshilfe, Inauguraldissertation. Heidelberg (1957). — 27. Jüngling, O., Glauner, R. u. Langendorff, H.: Allg. Strahlentherapie, 2. Aufl. Enke, Stuttgart (1949). — 28. Karpinski, W.: Münch. med. Wschr., 99 (1957), 31, S. 1137. — 29. Kepp, R. u. Hofmann, D.: Med. Klin., 52 (1957), 34, S. 1487. — 30. Koren, K. u. Mandal, S.: Acta Radiol., 48 (1957), 4, S. 273. — 31. Kusano, N.: Atombombenschäden. VEB-Verlag Volk u. Gesundheit, Berlin (1954). — 32. Lincoln, T. A.: J. Amer. med. Ass., 166 (1958), S. 223. — 33. Manning, M. D. u. Carroll, B. D.: J. nat. Cancer Inst., 19 (1957), 6, S. 1087. — 34. Mengert, W. F. u. Korkmas, M. V.: Amer. J. Obstet. Gynec., 74 (1957), 1, S. 151. — 34b. Möbius, W.: Z. Gynäk., 186 (1955), S. 93. — 35. Parlee, S. S.: Amer. J. Obstet. Gynec., 75 (1958), 2, S. 327. — 36. Purser, P. R. u. Qvist, C. F.: Acta Radiol., 48 (1957), 4, S. 267. — 37. Rossmann, B.: Fortschr. Röntgenstr., 86 (1957), 6, S. 741. — 38. ders.: Fortschr. Röntgenstr., 88 (1958), 2, S. 162. — 39. Russel, K. P., Harvey, R. u. Starr, P.: Surg., Gynec. Obstet., 104 (1957), S. 560. — 40. Gubern Salisachs, L.: Rev. esp. Pediat., 13 (1957), 75, S. 363. — 41. Schubert, G.: Kernphysik und Medizin. Verl. Muster-Schmidt, Göttingen (1947). — 42. Sikov, M. R., Noonan, T. R.: Radiation Research, 7 (1957), S. 541. — 43. Sikov, M. R. u. Lofstrom, J.: Phys. in Med. Biol., 2 (1957), 2, S. 157. — 44. dies.: Radiology, 69 (1957), 2, S. 274. — 45. Sikov, M. R., Lofstrom, J. E. u. Resta, C. F.: Rad. Res., 7 (1957), S. 4. — 46. Simpson, C. L., Hempelman, L. H. u. Fuller, L. M.: Radiology, 64 (1955), S. 840. — 47. Stanford, R. W. u. Vance, J.: Brit. J. Radiol., 28 (1955), S. 266. — 47a. dies.: Brit. J. Radiol, 29 (1956), S. 176. — 48. Stanford, R. W.: Brit. J. Radiol., 24 (1951), S. 226. — 49. Steinmeth, W. H.: Fortschr. Röntgenstr., 87 (1957), 5, S. 662. — 50 Stewart, A., Webb, J., Giles, D. u. Hewitt, D.: Lancet, 271 (1956), S. 447. — 51. Ström. L.: Acta Paediat., Suppl. 82 (1951), S. 40. — 52. Warnekros: Schwangerschaft und Geburt im Röntgenbild, Bergmann (1918). — 53. Watson, H. B. u. Jordan, W. M.: Brit. med. J. (1957), S. 490. — 54. Weingärtner, L.: Dtsch. Gesundh.-Wes., 12 (1957), 19, S. 577. — 55. Witten. V. H., Sulzberger, M. B. u. Stewart, W. D.: Arch. Derm. Syph., 76 (1957), S. 683. — 56. Zsebök, Z.: Zbl. Gynäk., 79 (1957), 33, S. 1295. — 57. Zeitz, H. u. Buttenberg, G.: Die Medizinische, in Druck, persönl. Mitt.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. H. G. Nöller, Heidelberg, Univ.-Kinderklinik.

DK 616 - 001.26/.29 - 06

Aus der Entwicklungs- und Forschungsabteilung der Transcontinental Atomic Company, Lugano

Neue Wege in der Strahlentherapie des Krebses*)

von OTTO F. JOKLIK

Zusammenfassung: Es wird eine neue Methode der Strahlentherapie des Krebses mit Gamma-Strahlen des Radioisotops Kobalt 60 beschrieben, die eine Kombination der γ-Konvergenz-Bestrahlung des Tumors mit einer Verabreichung von chemischen Mitteln zum Abbau der durch die Gamma-Strahlung im Körper entstandenen freien Radikale und mit einer Sauerstoff- bzw. Ozonbehandlung des Blutes zur Enzymaktivierung der Katalase in den gesunden Körperzellen vorsieht, wodurch wesentlich höhere Strahlendosen im Tumor angewendet werden können, als es bisher durch die konventionelle Röntgen- oder Gamma-Strahlentherapie des Krebses allein möglich war.

Summary: A new method of radiation therapy of cancer by means of gamma rays of the radioisotope cobalt 60 is described. It provides a combination of γ-convergence radiation of the tumour with administration of chemical substances for the degradation of the free radicals developed in the body by gamma radiation, and with oxygen and ozone of the blood for the encyme activation of catalase in the healthy body cells. Thereby, considerably higher doses of radiation can be applied in the tumour than has hitherto been possible by means of the conventional X-ray and gamma ray therapy of cancer.

Résumé: L'auteur décrit une nouvelle méthode de radiothérapie du cancer à l'aide de rayons gamma émis par le radioisotope cobalt 60. Cette méthode associe l'irradiation de la tumeur par des rayons gamma convergents avec l'administration de médicaments cliniques destinés à désagréger les radicaux libres produit dans l'organisme par l'effet des rayons gamma et avec un traitement du sang par l'oxygène ou l'ozone afin d'activer les enzymes des catalases dans les cellules saines. Cette nouvelle technique permet ainsi d'utiliser des doses de radiations beaucoup plus importantes qu'il n'était possible de le faire jusqu'ici avec la radiothérapie conventionnelle à l'aide des rayons X ou gamma.

Es ist sehr verständlich, daß in der Bekämpfung des Krebses nach neueren und besseren Behandlungsmethoden gesucht wurde, vor allen Dingen solchen, die eine wirksame Ergänzung der Operation, der Röntgen-Bestrahlung und der Chemotherapie darstellen.

Die nachfolgende Arbeit befaßt sich mit einer neuen Methode der Strahlentherapie mit Gamma-Strahlen des Radioisotops Kobalt 60 (1) in einer neuartigen Form einer Co-60-Gamma-Konvergenz (2), kombiniert mit einer physikalischen Behandlung und der Verabreichung von chemischen Mitteln zum Schutz des gesunden Körpergewebes gegen Strahlenschäden, wodurch wesentlich höhere Strahlendosen als bisher verwendet werden können. Die Kombination der Co-60-Gamma-Konvergenz-Strahlentherapie (3) mit einer Sauerstoff- bzw. Ozonbehandlung des Blutes und einem chemischen Strahlenschutz ist das neueste und fortschrittlichste Verfahren der modernen Strahlentherapie mit einer ganzen Reihe therapeutischer und technischer Vorteile, höheren und wirksameren Strahlendosis und kürzerer Behandlungszeit und vielen heute noch ungeahnten Möglichkeiten.

Bei der Strahlentherapie des Krebses mit Röntgenstrahlen oder Gamma-Strahlen (4) wird die jeweils zu verabreichende **Strahlendosis** pro Bestrahlungsvorgang durch die Hauttoleranz bzw. die Belastbarkeit des gesunden Gewebes im Körper des Patienten begrenzt.

Die durchschnittliche Strahlendosis im Tumor beträgt etwa 200 Röntgen pro Bestrahlung, die Gesamtstrahlendosis je nach Art und Stadium des Krebses etwa 3000 bis 15 000 Röntgen.

*) Aus einem Vortrag am 11. 9. 1958 bei den XIIIes Rencontres Internationales de Genève — L'Homme et l'Atome, anläßlich der 2. Internationalen Konferenz für die friedliche Anwendung der Atomenergie, Genf, September 1958.

Dies bedeutet, daß die heutige Strahlungstechnik nicht über eine durchschnittliche Strahlendosis im Tumor (pro Bestrahlung) von etwa 200 Röntgen hinauskann, ohne das gesunde Gewebe im Körper des Patienten ernsthaft zu gefährden. Dabei wurde bereits eine weitgehende Verteilung der Strahlendosis im gesunden Körpergewebe durch eine bewegliche Bestrahlungstechnik (z. B. Pendelbestrahlung, Cyclotherapie, Gamma-Konvergenz) berücksichtigt. Zur Erlangung einer besseren Tiefenwirkung wird heute der Gamma-Strahlung des Radioisotops Kobalt 60 der Vorzug gegeben, dessen Strahlung weniger Hautreaktionen verursacht als Röntgenstrahlung, und dadurch die Toleranz der Haut nicht mehr der einzige die Strahlendosis begrenzende Faktor ist, sondern die Strahlendosis vielmehr von der Toleranz des gesunden Körpergewebes abhängt (5).

Es ist daher zweckmäßig, die Erhöhung der Strahlendosis im Tumor dadurch zu ermöglichen, daß dem Patienten Mittel verabreicht werden, welche die durch eine Bestrahlung mit Gamma-Strahlen entstandenen Strahlenschäden im Körper abbauen.

Hierzu zunächst einige Bemerkungen über den **Mechanismus der Strahleneinwirkung** im Körper des Patienten:

Die Gamma-Strahlen des Co 60 bewirken primär eine Auslösung von sehr energiereichen Elektronen.

Diese freigewordenen Elektronen reagieren nun ihrerseits in Sekundärprozessen mit weiteren Molekülen. Hierbei kann Anregung, Ionisation und als Folge hiervon Dissoziation der Moleküle in Ionen und freie Radikale erfolgen.

Bereits verlangsamte Elektronen können von Molekülen eingefangen werden und dann ebenfalls dissoziieren.

Während die gebildeten Ionen wegen der in großer Zahl vorhandenen langsamen Sekundärelektronen nur kurzlebig sind und in den angeregten Zustand übergehen, soweit sie sich nicht zu stabilen Molekülen absättigen, können Radikale in großer Menge hergestellt werden. Ein Vergleich zwischen der thermischen und der durch Strahlung induzierten Radikalbildung zeigt, daß die Ausbeute hierbei extrem günstig ist.

So entstehen beispielsweise in aliphatischen Kohlenwasserstoffen pro 100 eV eingestrahlter Energie etwa 6 Radikale. Um 1 mol Radikale auf strahlenchemischem Wege zu bilden, genügen also nur etwa 370 kcal Strahlungsenergie.

Eine Strahlenquelle von beispielsweise 20 Curie erzeugt in Kohlenwasserstoffen in einer Minute und in 1 Meter Abstand eine Dosis von 1 Röntgen (1 r), was einer Energieabsorption von 93 erg/ g oder $5{,}8 \times 10^{13}$ eV/g entspricht. Durch diese kleine Strahlenquelle lassen sich also bereits $6 \times 5{,}8 \times 10^{13}/100 = 35 \times 10^{11}$ Radikale pro Minute und Gramm Materie herstellen.

Unter der Einwirkung von Sauerstoff bilden sich durch den diffundierten reaktionsfähigen Sauerstoff teilweise oxydativ abgebaute Moleküle, teils durch Einfang der Radikale zwischenmolekulare Peroxydverbindungen. Diese in Gegenwart von Sauerstoff gebildeten Peroxydgruppen besitzen bei Körpertemperatur eine monatelange Lebensdauer und zerfallen nur durch eine höhere Temperatur oder die Einwirkung von geeigneten Gegenmitteln (6).

Organische Peroxyde, insbesondere Wasserstoffperoxyd, sind starke Zellgifte, die in der Lage sind, lebende Zellen in kurzer Zeit zu zerstören. Das durch die Einwirkung von Gamma-Strahlen im Körper bzw. in den Zellen entstandene Wasserstoffperoxyd wird durch das im Blut enthaltene Ferment Katalase neutralisiert und in harmlose chemische Verbindungen abgebaut. Dadurch werden gesunde Körperzellen bis zu einem gewissen Ausmaß gegen die Strahlenschäden geschützt (7).

Erst bei einer so intensiven Strahlung, daß mehr Wasserstoffperoxyd entsteht, als durch das im Blut vorhandene Ferment Katalase neutralisiert werden kann, entstehen ernste Strahlenschädigungen der Körperzellen.

Die Krebszellen hingegen haben keine verfügbaren Vorräte an Katalase und dadurch können Krebszellen durch eine nicht katalase-neutralisierte Wasserstoffperoxydeinwirkung zerstört und abgebaut werden.

Wasserstoffperoxyd ist eine chemische Verbindung von je 2 Atomen Wasser- und Sauerstoff. Zerfällt Wasserstoffperoxyd gemäß der Reaktion

$$2\,H_2O_2 = 2\,H_2O + O_2$$

so durchläuft eine sogenannte Disproportionierung — eine Reaktion (Oxydoreduktion), bei der eine Substanz sich selbst gleichzeitig oxydiert und reduziert, sich also einesteils als Oxydationsmittel, andernteils als Reduktionsmittel betätigt.

Hier wird die Hälfte der Sauerstoffatome zu O^{-2} reduziert, die andere Hälfte zu O^{0} oxydiert.

Die wirkungsvollsten Katalysatoren für die Zersetzung von Wasserstoffperoxyd sind gewisse, kompliziert gebaute organische Substanzen mit Molekulargewichten von 100 000 und mehr, die in pflanzlichen und tierischen Zellen vorkommen. Die besondere Aufgabe dieser sogenannten Katalasen (einer bestimmten Art von Enzymen) ist es, Peroxyde im Organismus zu zerstören.

Katalase gehört zur Untergruppe der Oxydasen-Reduktasen der Gruppe Desmolasen. Im Gegensatz zu Hydrolasen, die anscheinend nur einfache Proteine sind, enthalten Desmolasen offenbar durchweg prosthetische Gruppen, welche die Redoxvorgänge regeln. Katalase und Peroxydase haben dieselbe prosthetische Gruppe wie Hämoglobin. Katalase weist, ebenso wie Hämoglobin, vier Eisenatome pro Molekül auf, Peroxydase nur eines. Im Hämoglobin liegt das Eisen zweiwertig, in der Katalase dreiwertig vor.

Es ist nun naheliegend, die Co-60-Strahlen-Therapie mit der Verwendung von geeigneten Mitteln zu kombinieren, die einmal die durch die Strahlung gebildeten freien Radikale abbauen und zum anderen eine erhöhte Einwirkung von Wasserstoffperoxyd auf die Krebszellen bei gleichzeitiger Neutralisation des Wasserstoffperoxyds in den gesunden Zellen durch eine entsprechend erhöhte Katalasezufuhr oder Enzymaktivierung bedingen.

Das erste Problem ist zur Zeit nur chemisch zu lösen, das zweite kann sowohl chemisch als auch physikalisch bzw. mechanisch durch die Verwendung eines geteilten Blutkreislaufsystems und durch eine Sauerstoff- bzw. Ozonbehandlung des Blutes in Angriff genommen werden.

Zum Abbau freier Radikale in lebenswichtigen Organen wie Leber, Niere, Milz, Knochenmark usw. eignet sich besonders das sogenannte **AET-Mittel** (8):

S,B-aminoäthylisothiouroniumbromid-hydrobromid mit der empirischen Formel $C_3H_{11}N_3SBr_2$ und der Strukturformel

```
— +
Br. H3N—CH2—CH2
             |
             S
             |
             C
            //\   + —
         HN    NH3.Br
```

Das im nachfolgenden Text kurz AET genannte Produkt hat ein Molekulargewicht von 281 und besteht zu 12,8% aus Kohlenstoff, 3,9% Wasserstoff, 14,9% Stickstoff, 56,8% Brom und 11,4% Schwefel. Es ist ein weißer, kristalliner fester Stoff, mit einem Schmelzpunkt von 188°—189° C, stark löslich in Wasser und schwach löslich in Isopropylalkohol. Der normale pH-Wert beträgt 3,5.

AET ist in trockenem reinen Zustand stabil. In einer neutralen Lösung bildet sich durch die Abwanderung der Ureid-Gruppe zum Stickstoffatom

2-mercapto-ethylguanidin (MEG)

In Anwesenheit eines Bikarbonat-Ions oder Kohlensäure wird Ammoniak abgespalten und

2-amino-thiazolin (2AT)

gebildet.

$\mathrm{Br^{-}\,H_3N^{+}-CH_2-CH_2-S-C(=NH)-NH_3^{+}\,Br^{-}}$ (AET) $\xrightarrow{\text{pH 7.0}}$ [$\mathrm{CH_2-CH_2}$, NH–S, C, $\mathrm{H_2N}$ NH (cyclisch)] (nichtstabiles Zwischenprodukt) $\xrightarrow{\text{pH 7.0}}$ $\mathrm{HS-CH_2-CH_2-NH-C(=NH)-NH_2}$ (MEG)

$\downarrow$

$\mathrm{CH_2-CH_2}$, N–S, C, $\mathrm{NH_2}$ $+\mathrm{NH_3}$ $(\mathrm{NH_4HCO_3})$

(2AT)

Mit einem Bikarbonat-Ion läuft gleichzeitig diese Reaktion ab (pH 4,5)

AET mit Kohlensäure (pH 4,5) ergibt ausschließlich 2 AT

AET hat den Vorteil einer guten Stabilität, verhältnismäßig geringer Toxizität und ausgezeichneter Schutzwirkung bei oraler Verabreichung.

Versuche mit isotopenmarkierten Verbindungen haben gezeigt, daß MEG schnell in das Körpergewebe eindringt und dadurch gut zum Abbau freier Radikale in lebenswichtigen Organen wie Leber, Niere, Milz und Knochenmark, die besonders strahlenempfindlich sind, verwendet werden kann.

Doherty und Mitarbeiter, die das AET entdeckt haben, konnten eine gute Wirkung bei bestrahlten Mäusen feststellen (9), *Crouch* und *Overman* von der University of Tennessee haben gleiche Resultate bei Affen beobachtet (10).

Eine einzelne Dosis von 150 mg pro kg Körpergewicht, oral verabreicht, hat bei einer Ganzkörperbestrahlung mit 650 Röntgen alle 4 Versuchstiere von *Crouch* und *Overman* vor Strahlenschäden geschützt. Peripherische Blutstudien an normalen, geschützten und ungeschützten Affen zeigten, daß der starke Abfall in zirkulierenden Zellen als Auswirkung starker Bestrahlung geringer war und eine dramatische Normalisierung der blutbildenden Funktionen in etwa 18 Tagen nach der Bestrahlung eingetreten ist (11).

Die **Pharmakologie des AET** wurde an Tieren untersucht. So hat zum Beispiel bei Katzen eine geringe Dosis von 2,5 mg pro kg Körpergewicht einen Blutdruckfall, Bradykardie und Apnoe hervorgerufen (12).

Die gute Wirkung des AET besteht in der Eigenschaft des MEG, sich mit freien Radikalen zu verbinden und diese abzubauen, wodurch die außerordentlich gute Wirkung als Schutzmittel gegen Strahlungsschäden bedingt ist. Die Bildung freier Sulfhydryle „in situ" hat weitere interessante Möglichkeiten

Dosis und Wirkung kurzzeitiger Ganzkörperbestrahlung des Menschen mit Gamma-Strahlen

Dosis in r	Wirkung
25	Grenzdosis, bis zu der im allgemeinen keine klinisch erkennbaren Schäden auftreten
25-100	Lymphopenie (Verminderung der Zahl der Lymphozyten), weitere leichte Symptome
50	Reduktion der Lymphozyten
75	kritische Dosis ("emergency dose")
100	Nausea, Erbrechen, Müdigkeit
100-200	stärker und länger anhaltende Lymphopenie, ernste Strahlenkrankheit, erste Todesfälle
150	Strahlenkrankheit bei 50%
200	Depression aller Blutelemente, Verminderung der Vitalität, etwa 5% Mortalität
225	Strahlenkrankheit bei 100%
250	5% Mortalität
400	50% Mortalität (innerhalb von 30 Tagen)
600	100% Mortalität

für physiologische Studien, wie beispielsweise die Aktivierung von Enzymen. *Morales und Mitarbeiter* berichteten, daß AET in vitro die Myosin-ATPase des isolierten Muskels um das Fünffache aktiviert (13).

Alles läßt darauf schließen, daß im Verlauf der weiteren Entwicklung das AET als wertvolles biologisches Mittel und ein spezifisches Prophylaktikum gegen Strahlenschäden bestätigt wird.

Die **Strahlenschäden** wirken sich beim Menschen nach folgender Zusammenstellung aus (14).

Die schädigenden Wirkungen energiereicher Strahlen können im allgemeinen folgendermaßen zusammengefaßt werden:

1. Störung des Sauerstofftransportes,
2. Verminderung des Leukozytenabbaues,
3. Verminderung der Phagozytosefähigkeit,
4. Verringerung der Sauerstoffabgabefähigkeit des Blutes,
5. Störung der photosynthetischen Eigenschaften,
6. Störung der blutbildenden Organe.

Strahlenschäden können im wesentlichen in folgende Gruppen eingeteilt werden (15):

1. Lebensverkürzende Wirkung der Strahlen. Die Ursachen dieser Wirkungen sind noch nicht hinreichend bekannt. Meistens hängen sie mit lang andauernden Strahlenbelastungen mit relativ kleinen Dosisleistungen zusammen. Aber auch große Dosen, in kurzer Zeit verabfolgt, können den gleichen Effekt haben. Mit den heute verfügbaren technischen Mitteln läßt sich bei sehr kurzen Bestrahlungszeiten von wenigen Sekunden und außerordentlich hoher Dosisleistung der Sekundentod des lebenden Organismus herbeiführen.

2. Strahlenkrankheit. Sowohl eine kurzzeitige Ganzkörperbestrahlung als auch eine ausgedehnte Teilkörperbestrahlung eines Säugetieres oder auch des Menschen kann ein charakteristisches Krankheitsgeschehen, die „akute Strahlenkrankheit" auslösen, für die folgende Erscheinungen von besonderer diagnostischer Bedeutung sind:

a) Veränderungen des Blutes und der Blutbildungsorgane. Am frühsten und stärksten ist das weiße Blutbild verändert.

b) Hämorrhagische Diathese: Auftreten spontaner Blutungen infolge Schädigungen der Blutgefäßwände und Veränderungen des Blutes selbst (z. B. Störung des Blutgerinnungssystems) Blutungen der inneren Organe.

c) Infektiöse Komplikationen durch verminderte Widerstandsfähigkeit gegen Infektionen aller Art.

d) Epilation (Haarausfall) etwa 2—3 Wochen nach der Strahleneinwirkung.

e) Schädigung der Keimdrüsen und Fruchtschäden (bei Frauen).

f) Die „kachektische Phase". Die Strahlenkrankheit kann 3 bis 4 Monate nach der Strahleneinwirkung in einen Zustand der Kachexie einmünden. Dabei kommt es zu einem fortschreitenden Kräfteverfall mit schwerster Abmagerung, mit Ödemen und Aszites (Bauchwassersucht) und heftigen Diarrhöen. Die schweren Fälle sprechen auf Behandlung nicht mehr an und führen auch noch nach Monaten zum Tode.

3. Krebserzeugung durch Strahlen.
4. Erzeugung von Mutationen der Erbanlagen.
5. Lokale Schädigungen des Gewebes.

Zur **Bekämpfung der Strahlenschäden** werden folgende Voraussetzungen gefordert:

a) Normalisierung des Sauerstofftransportes.

b) Erhöhung der Phagozytosefähigkeit.

c) Normalisierung der Sauerstoffabgabefähigkeit des Blutes.

d) Erhöhung des Leukozytenabbaues zur Freigabe proteolytischer Fermente und Beseitigung der Katabolyte.

e) Aktivierung der Atmungsfermente und anderer Sauerstoffbrücken.

f) Wiederherstellung der photosynthetischen Eigenschaften und Wiederherstellung des Gleichgewichts in den lebenden Zellen (16).

g) Steigerung der Diffusionsfähigkeit an der Blutgewebsschranke.

Man versuchte bisher die Strahlenschäden mit folgenden Behandlungsmethoden zu bekämpfen:

a) Frischzellenbehandlung.

b) Milz- und Knochenmarkimplantation (17).

c) Hormonbehandlung mit Oestradiol (Gonadenhormon). Tierversuche haben gezeigt, daß weibliche Tiere weniger strahlenempfindlich sind als männliche. Eine Verabreichung von Oestradiol bringt eine vorübergehende Resistenzsteigerung gegen Strahleneinwirkungen.

d) Hormonbehandlung mit Nebennierenrindenhormonen (Cortison, Prednison usw.) zur Aktivierung der Cholinacetylase, jedoch nur als symptomatische Therapie, da Gamma-Strahlung das Nebennierenrindensystem mit einem Selyeschen Stress belastet, wodurch ein Adaptationssyndrom mit Alarmreaktionen-Resistenz-Erschöpfung verursacht wird.

e) Verabreichung von Desoxynukleoproteiden als kausale Therapie von Strahlenschäden, da eine bestimmte Schutzwirkung vom Zellkernmaterial ausgeht. (Nukleinsäuren setzen sich aus Phosphorsäure, Kohlehydraten, Purinbasen der Muttersubstanz der Harnsäure und Pyrimidin-Abkömmlingen zusammen.)

f) Behandlung mit Cystein und Cysteamin und deren Abkömmlingen nach dem aktivierenden Wirkungsprinzip freier SH-Gruppen auf den Desoxyribonukleinsäure-Stoffwechsel, wobei wegen der starken Toxizität jedoch nur kleine Dosen möglich sind.

Alle diese Methoden stehen jedoch noch in den Anfängen einer Entwicklung, deren Ergebnisse noch nicht abzusehen sind. Eine weitaus einfachere und wirkungsvollere Behandlung der Strahlenschäden im Körper kann durch eine Sauerstoff- bzw. Ozonbehandlung des Blutes nach dem Prinzip der sogenannten hämatogenen Oxydationstherapie (18) durchgeführt werden. Die hämatogene Oxydationstherapie besteht im Prinzip darin, daß venöses Eigenblut oder Blut in Fremdblut-Blutkonserven durch eine Sauerstoffbehandlung und UV-Bestrahlung arterialisiert wird, wobei durch die Sauerstoffbehandlung unter UV-Bestrahlung eine Enzymaktivierung erfolgt (19). Diese Enzymaktivierung hat eine erhöhte Wirkung auf den Abbau der organischen Peroxyde und beseitigt somit eine der Hauptursachen der Strahlenschäden.

Es war daher naheliegend, die Methode der hämatogenen Oxydationstherapie mit dem Ziel einer wirkungsvollen Enzymaktivierung mit der Co-60-Strahlen-Therapie zu kombinieren und ein entsprechendes Gerät für das Cobaltron vorzusehen. Auch eine Behandlung des Blutes mit verdünntem Ozon in einer geeigneten Apparatur wird eine bedeutende Enzymaktivierung zur Folge haben.

Durch eine Verabreichung von geeigneten Mitteln wird also die Widerstandsfähigkeit des Organismus gegen Strahlungsschäden erhöht, und zwar entweder durch den Abbau von schädigenden Produkten, die wie beispielsweise freie Radikale aus der Bestrahlung resultieren, oder im weiteren Stadium durch den Abbau der Peroxyde durch Enzymaktivierung der Katalase (20).

Eine besondere Technik besteht schließlich darin, eine Kombination der Co-60-Strahlen-Therapie mit einem geteilten und künstlichen Blutkreislauf durchzuführen.

Das Prinzip dieses Verfahrens besteht darin, daß während einer synchronisierten wesentlich stärkeren Bestrahlung des Tumors mit einer größeren Dosisleistung und dadurch einer größeren Strahlendosis die bestrahlte Stelle durch einen künstlichen Kreislauf mit einer geeigneten Nährflüssigkeit versorgt wird, in der keine Katalase enthalten sein darf, so daß die durch die stärkere Bestrahlung im Tumor gebildeten Peroxyde ungehindert die Krebszellen zerstören können. Die technische Seite dieses Vorganges bedeutet bei dem heutigen Stand der Technik hinsichtlich des geteilten Blutkreislaufs (Herz-Lungen-Maschine usw.) keine Schwierigkeiten. Um die gesunden Zellen vor einer übermäßig starken Peroxydbildung und -einwirkung zu bewahren (21), wird es zweckmäßig sein, einen zweiten Kreislauf durch die gesunden Organe des Körpers einzuschalten, dem Enzymaktivierungsmittel beigegeben werden können, oder eine Sauerstoff- bzw. Ozonbehandlung durchgeführt, um das überschüssige Wasserstoffperoxyd in den gesunden Zellen zu neutralisieren.

Für diesen Vorgang werden voll automatisierte und synchronisierte Co-60-Strahlen-Therapie-Anlagen nach dem Vorbild des Cobaltron (22) benötigt, die mit einer oder mehreren Blutkreislaufmaschinen gekoppelt sein müssen, um die ganze Operation auf ein Mindestmaß an Zeit zu beschränken. Selbstverständlich gehört zu dieser Ausstattung eine Apparatur zur ständigen Kontrolle und Untersuchung des Blutes usw.

Durch die oben erwähnten Kombinationsmöglichkeiten, von denen je nach Fall und Lage beliebig Gebrauch gemacht werden kann, wird eine besonders vielseitige neue Technik der modernen Strahlentherapie erschlossen, die bei wesentlich stärkeren Strahlendosen bessere Ergebnisse in einer kürzeren Zeit zu erzielen vermag (23).

Die hier beschriebene Methode der Verabreichung von chemischen Mitteln und eine Sauerstoff- bzw. Ozonbehandlung des Blutes ist nicht nur auf eine Anwendung bei der Strahlentherapie des Krebses beschränkt, sondern kann gleichfalls zu einer Behandlung von Strahlenschäden vorgesehen werden, da ja in beiden Fällen die Grundlagen die gleichen bleiben. Es kann natürlich nicht erwartet werden, daß man durch gewisse, durch die Sensationspresse leider unverantwortlicherweise propagierte „Atompillen" den Menschen gegen die Auswirkung von radioaktiven Strahlen einer Atombombenexplosion schützen kann, doch kann eine Kombination von chemischem Strahlenschutz und eine entsprechende Sauerstoff- bzw. Ozonbehandlung des Blutes bei Strahlenschäden bei Strahlenunfällen an Reaktoren, in Strahlenbetrieben usw. ein wertvolles therapeutisches Mittel werden, das infolge der ständig wachsenden Entwicklung und Verbreitung der Anwendung der Atomenergie mit einem steigenden Risiko von Betriebs- und Strahlenunfällen größte Beachtung verdient.

Schrifttum: 1. Die Technik der Strahlentherapie mit Gammastrahlen des Kobalt 60. Joklik, O. F.: „VESKA-Zeitschrift", Offizielles Organ des Verbandes Schweizerischer Krankenanstalten, 22. Jahrgang 1958. S. 461 ff. — 2. Vollautomatische mechanisierte multikilocurie Kobalt-60-Bestrahlungsanlagen für die wissenschaftliche Forschung, großtechnische industrielle Anwendung und Strahlentherapie. Joklik, O. F.: „Atompraxis" (1958), H. 10. — 3. Die Technik der Strahlentherapie mit Gammastrahlen des Kobalt 60. Joklik, O. F.: „Praxis", Schweiz. Rdsch. Med., 47 (1958), Nr. 42. — 4. Vollautomatische mechanisierte Bestrahlungsanlagen mit multikilocurie Co 60 Strahlungsquellen für die wissenschaftliche Forschung, industrielle Anwendung und Strahlentherapie. Joklik, O. F.: Vortrag am 19. 6. 1958 - 5a Rass. int. elettron. Nucl. Roma, Congr. Sci. Sez. Nucl. (1958), Juni. — 5. Le Cobaltron. Téléthérapie au cobalt 60. Joklik O. F., S. 2—45. Lugano (1958). — 6. Organic Peroxides in Radiobiology. Latarjet R., Pergamon Press Ltd., London-New York-Paris (1958). — 7. Warburg, O., Gawehn, K. u. Geissler, A.-W.: Z. Naturforsch., 12b (1957), S. 393. — 8. Antiradon, Schwarz Laboratories, Inc., 230 Washington Street, Mount Vernon, N. Y. — 9. Protective Effect of AET and Related Compounds Against X-Radiation Death in Mice. Doherty, D. G., Burnett, Jr., W. T., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 89 (1955), S. 312—314. — 10. Chemical Protection against X-radiation Death in Primates. Crouch, B. G., Overman, R. R., Science, 125 (1957), 3257, S. 1092. — 11. Behavior of Radiation Protective Agent AET in Aqueous Buffered Solutions and Human Serum. Shapiro B., Fed. Proc., 17 (1958), (Part I), S. 146. — 12. The Pharmacology of AET in the Cat. Di Stefano, V., Leary, D. E., Doherty, D. G.: J. Pharmacol. exp. Ther., 117 (1956), 4, S. 425—433. — 13. The Effect of Certain Sulfur Compounds on the Myosin B-ATP System. Morales, M. F., Osbahr, A. J., Martin, H. L., Chambers, R. W.: Arch. Biochem. Biophys., 72 (1957), S. 54—65. — 14. Wissenschaftliche Grundlagen des Strahlenschutzes. Rajewsky, B.: Verlag G. Braun, Karlsruhe (1957). — 15. The Effects of Atomic Weapons. U. S. Government Printing Office, Washington 25, D. C., The Superintendent of Documents (1950). — 16. Behavior: Imbalance in a network of chemical transformations. Bradley, D. F., Calvin, M.: University of California, Radiation Laboratory Berkeley, California, UCRL-3203 (1955). — 17. Proc. int. Congr. Radiation Res., The University of Vermont, Burlington, 10.—16. 8. 1958. — 18. Hämatogene Oxydations-Therapie. Wehrli, F.: Vortrag auf dem 10. Kurs für Naturheilverfahren in Bad Pyrmont (1956). — 19. Aktivierung der oxydationskatalytischen Eigenschaften des Blutes. Albers, H.: Therpiewoche (1957/58), H. 8. — 20. Blutveränderungen durch UV-Bestrahlung in O_2-Atmosphäre. Wennig, F.: Wien. med. Wschr. (1956), Nr. 49 und 51/52. — 21. Proc. int. Congr. Radiation Res. The University of Vermont, Burlington, 10.—16. 8. 1958. — 22. Uber die friedliche Anwendung der Atomenergie. Joklik, O. F., Kommentar zur Erstaufführung des COBALTRON-Films bei den XIIIes Rencontres Internationales de Genève — L'HOMME ET L'ATOME am 11. September 1958 im Theater Cour St. Pierre in Genf, anläßlich der 2. Internationalen Konferenz für friedliche Anwendung der Atomenergie, Genf, September (1958). — 23. Die biologische Wirkung ionisierender Strahlung im Lichte der gegenwärtigen Anschauungen über das Wesen der Desoxyribonukleinsäure. Kusin, A. M.: Akad. Wiss. UdSSR, Ber. Biol. Serie (1957), 3, S. 273—284.

Anschr. d. Verf.: Dipl.-Ing. Dr. phil. O. F. Joklik, Mitglied der American Nuclear Society, der Association of Consulting Chemists and Chemical Engineers und der Associazione Nazionale di Ingegneria Nucleare Entwicklungs- und Forschungsabteilung der Transcontinental Atomic Company Lugano, Schweiz.

DK 616 - 006.6 - 085.849.7

Aus der Medizinischen Klinik der Medizinischen Akademie Magdeburg (Direktor: Prof. Dr. med. *R. Emmrich*)

Das Sudeck-Syndrom als intern-medizinisches Problem

von H. LINKE

(Schluß)

Progressive Sklerodermie und Sudeck-Syndrom

Neuerdings wurden auch, u. E. völlig ungerechtfertigt, pathogenetische Beziehungen zwischen S.S. und progressiver Sklerodermie (pr. Skl.) festgestellt. Die pr. Skl. stellt eine der von *Klemperer* zu der Gruppe der Kollagenkrankheiten zusammengefaßten Erkrankungen dar. Ätiopathogenetisch handelt es sich bei ihr um eine komplexe Störung, die über nervale bzw. neurovaskuläre Fehlleistungen, unter Einschaltung peripherer Durchblutungsstörungen mit Engerstellung terminaler Strombahnanteile, zu Stoffwechselstörungen mit Degeneration und Sklerosierung des Bindegewebes (unter Erhaltung der kollagenen Fasern) führt. Dabei bestehen zweifellos enge Verknüpfungen zwischen Hautgeschehen einerseits und vegetativem bzw. zentralem Nervensystem andererseits, ferner intensive Wechselbeziehungen zu anderen Funktionskreisen (Endokrinium, [Fokal-]Infektion, primäres Stoffwechselgeschehen).

Klinisch tritt die pr. Skl. mit charakteristischen Hautveränderungen in Erscheinung. Sie beginnt zunächst im teigig-ödematösen Stadium mit vasomotorischen, raynaudartigen Störungen (gesteigerter Kälteempfindlichkeit, symmetrischem schmerzhaftem Erstarren des II. bis IV. Fingers); ihm folgen ein induratives und schließlich ein atrophisches Stadium. Die Haut wird allmählich derb, unelastisch, wachsartig straff gespannt; sie liegt der Unterlage fest auf und läßt sich kaum in Falten abheben. Das Gesicht wirkt durch die straff anliegende, glänzende, faltenlose Haut und mimische Armut maskenartig starr. Die Finger, zuweilen auch die Zehen, zeigen oft die Charakteristika der Sklerodaktylie, versteifen in Beuge- bzw. Krallenstellung und weisen gar nicht selten Ulzerationen, Kalkeinlagerungen sowie Störungen der Schweißabsonderung und des Nagelwachstums auf. Die sklerodermischen Veränderungen breiten sich an den Gliedmaßen allmählich proximalwärts aus, treten gleichzeitig am Rumpf in Form mehr fleck- oder flächenartiger Herde in Erscheinung und befallen auch Schleimhäute, Verdauungskanal, parenchymatöse Organe (Herz, Lungen, Leber, Niere) und nicht zuletzt Muskulatur, Gelenke und Knochen. Die Knochenveränderungen bestehen hauptsächlich in resorptiven Zerstörungen in Form einer Atrophie bzw. eines Abbaus der Endphalangen, seltener in einer Osteoporose und Subluxation der Interphalangealgelenke. In fortgeschrittenen Fällen findet man die charakteristische Trias: Volarflexion der Finger, progressive stiftförmige Atrophie der Nagelphalangen und Anhäufung von subkutanen Kalkdepots, besonders im Bereiche der Fingerbeeren (*Thibierge-Weißenbach*-Syndrom).

In keinem unserer Fälle stellte eine Sklerodermie die Basis für ein S.S. dar. Auf der einen Seite ließen unsere an einer progressiven Sklerodermie erkrankten Patienten die für das S.S. charakteristischen Ruhe- und Belastungsschmerzen in der betroffenen Gliedmaße vermissen und zeigten symmetrischen Befall beider Hände; auf der anderen Seite boten sie regelmäßig grobe Veränderungen im Bluteiweißbild im Sinne der Sklerosekonstellation (*Emmrich* und *zur Horst-Meyer*) und eine Progredienz des Krankheitsbildes ohne Beschränkung auf eine Gliedmaße oder einen Körperquadranten, wie man es beim S.S. niemals beobachtet. Weiterhin unterschieden sich die Sklerodermie-Patienten von den Sudeck-Kranken durch die verminderten Hautreaktionen beim intrakutanen Adrenalin- und Histamintest und durch die oszillographisch erfaßbaren erniedrigten Kurvenabläufe (infolge Verminderung der Arterienelastizität) an den sklerodermisch umgewandelten Extremitäten. Auch boten sie beim Staub-Traugott niedrige Blutzuckeranstiege, fehlende Adrenalinreaktionen und starke Blutzuckersteigerung auf Insulin.

Zur Frage des Sudeck-Syndroms bei peripheren Durchblutungsstörungen

Weder bei der Raynaudschen Krankheit noch beim sog. Raynaudschen Phänomen besteht eine dem S.S. entsprechende klinische und röntgenologische Symptomatologie. Dem Morbus Raynaud liegt wahrscheinlich pathogenetisch eine zentralnervös bedingte Übererregbarkeit des sympathischen Systems mit erhöhter Gefäßsensibilität zugrunde, die zu einem verstärkten kontraktilen Tonus der peripheren arteriellen Gefäße führt, wobei der die Gefäßmuskulatur konstringierenden Kälte, die an den Fingern eine besonders große Angriffsfläche findet, nur die Rolle eines zusätzlichen Faktors zukommen dürfte. Klinisch ist die Raynaudsche Krankheit charakterisiert durch intermittierende Krisen von Hautblässe an den Gliedmaßenenden, die stets symmetrisch auftreten, sowie durch Ödeme, Gewebsnekrosen, osteoporotische und osteolytische Knochenveränderungen. *Rieder* führt das Ausbleiben eines S.S. beim Morbus Raynaud auf das Fehlen einer Gewebsazidose zurück. Die symptomatischen Raynaud-Formen, vor allem als bedeutendstes vasomotorisches Symptom in der Initialphase der progressiven Sklerodermie, ferner im Verlaufe der Kälteagglutininkrankheit und der Kryoglobulinämie, lassen ebenfalls keine pathogenetischen oder phänomenologischen Beziehungen zum Sudeck erkennen.

Primäre Venenthrombosen und Thrombophlebitiden besitzen für die Entstehung eines S.S. keine ätiologische Bedeutung. Denn trotz der Häufigkeit dieser Gefäßleiden sind nur ganz vereinzelte Fälle auf venös-thrombotischer Grundlage beschrieben worden (u. a. von *Sudeck, Rieder und Dubois*). In der Praxis werden allerdings zuweilen im Rahmen eines postthrombotischen Syndroms mit Schmerzen, Stauungsödem und trophischen Weichteilveränderungen einhergehende Knochenatrophien als S.S. bezeichnet, die in Wirklichkeit durch die venöse Stase bedingt sind. Selbige wirkt durch Druck knochenresorptionsfördernd und osteoklastenaktivierend. Trotz der großen Bedeutung, welche zweifellos Blutstauungen im Endstromgebiet mit konsekutiven Stoffwechselstörungen und vasospastischen Reflexmechanismen im Rahmen der Pathogenese der S.S. besitzen, sind sie allein kaum in der Lage, ein solches zu provozieren, solange sich nicht zusätzliche Noxen, z. B. Traumen, phlegmonöse Entzündungen und hartnäckige Periostitiden, an der thrombosierten Extremität auswirken. Venenthrombosen und Thrombophlebitiden stellen deshalb auf keinen Fall einen Kausalfaktor, sondern allenfalls einen Lokalisatorfaktor, einen Locus minoris resistentiae in der Pathogenese des S.S. dar.

Ebenso vertreten wir die Ansicht, daß es bei peripheren arteriellen Angioorganopathien und Embolien die wegen heftiger Schmerzen reflektorisch und als Therapiemaßnahme durchgeführte Ruhigstellung bzw. die hier-

aus resultierende statische und dynamische Unterbeanspruchung von Knochen und Weichteilen der kranken Gliedmaßen ist, welche als Sudeck angesprochene Weichteil- und Skelettveränderungen auslöst. Dazu kommt, daß sich diese Patienten zumeist jenseits der Fünfzigerjahre befinden, in einem Alter also, in dem bereits aus biologischen Gründen mit einer gewissen Osteoporose zu rechnen ist, da die Keimdrüsen ihre anabole Tätigkeit, einschließlich ihrer aufbauenden in bezug auf die Knochensubstanz, allmählich einstellen und die antianabolen Hormone relativ überwiegen. Schließlich wirkt sich ohne Zweifel die im Rahmen der arteriosklerotischen Angioorganopathie auftretende mangelhafte Knochendurchblutung osteoporosefördernd aus.

Die bei unseren Kranken im Stadium III—IV nach *Fontaine* beobachteten Gliedmaßenveränderungen stehen jenen am Beginn des chronischen Sudeck-Stadiums noch am nächsten. Die Haut ist im Bereich der kranken Gliedmaßen kühl und blaß, die Hauttemperatur erniedrigt, Haar- und Nagelwachstum verringert. Oszillographisch finden sich erniedrigte Kurvenabläufe, röntgenologisch eine mehr oder weniger ausgeprägte fleckförmige oder diffuse Spongiosa-Osteoporose und Kompakta-Verschmächtigung. Mit Hinzutreten von Gewebseinschmelzungen in Form demarkierter Nekrosen, ulzerativer Defekte oder der Gangrän stellen sich schließlich osteolytische Knochenprozesse infolge vermehrter Osteoklastentätigkeit mit Formveränderung des Knochens ein.

Symptome des akuten Sudeck-Stadiums konnten wir bei unseren Patienten allenfalls dann konstatieren, wenn die hochgradige Durchblutungsnot mit entzündlichen Gewebseinschmelzungen bzw. heftigen zentral fixierten Schmerzen in der kranken Gliedmaße einherging. Während jedoch beim „klassischen" S.S. zum Rückbildungs- bzw. Endstadium hin eine Erhöhung der oszillographisch gewonnenen Kurvenverläufe sowie Rückbildung der Weichteildystrophie und der Osteoporose bis auf eine Restosteoporose einzusetzen pflegt, findet man bei der Arteriosklerosis obliterans eine kontinuierliche Zunahme der Mangeldurchblutung, von Schmerz, Muskelschwund und Knochenentschattung sowie eine weitere Abschwächung bzw. völlige Aufhebung der arteriellen Oszillationen.

Mißglückte Injektionen, insbesondere von gewebeunfreundlichen Pharmaka, in die Nähe von an vegetativen Fasern reicher Nerven können zu Nervenlähmungen mit Muskelatrophie und Sensibilitätsstörungen führen. Die begleitenden Knochen-Weichteil-Veränderungen nehmen speziell in jenen Fällen sudeckähnlichen Charakter an, die mit kausalgischen oder hyperpathischen Phänomenen gekoppelt sind.

Besprechung der Ergebnisse

Die eingangs gestellte Frage lautete: Inwieweit entsprechen die im Verlaufe einiger internmedizinischer und neurologischer Krankheitsbilder zu beobachtenden trophischen bzw. dystrophischen Gliedmaßenveränderungen hinsichtlich Ätiopathogenese und klinisch-röntgenologischer Symptomatologie jenen beim S.S. chirurgischer Prägung. Rückblickend läßt sich feststellen, daß lediglich bei der Kausalgie regelmäßig die Phänomenologie eines vollsymptomatischen und alle Stadien durchlaufenden S.S. zu beobachten ist. Das überrascht insofern nicht, als beide Krankheitsbilder gewöhnlich durch traumatische Gliedmaßenverletzungen (die Kausalgie lediglich durch partielle Schußverletzung an vegetativen Fasern reicher Nerven!) ausgelöst werden, wobei die Geringfügigkeit der örtlichen Gewebeschädigung häufig im Gegensatz zur Schwere des sich entwickelnden Krankheitsbildes steht.

Nichttraumatische und nichtentzündliche, peripher oder zentral neurogen ausgelöste, mit kausalgiformen oder hyperpathischen Schmerzen einhergehende Gliedmaßendystrophien, einschließlich der im Rahmen eines Schulter-Arm-Syndroms und im Verlaufe einer Organerkrankung auf reflex-dystrophischem Wege entstandenen, boten hingegen nur ausnahmsweise ein vollsymptomatisches, mehrphasiges S.S. Sie ließen insbesondere häufig die für das klassische S.S. so charakteristische akute (Entzündungs-)Phase vermissen und zeichneten sich vielmehr durch einen primär chronischen, protrahierten Verlauf aus. Dementsprechend zeigten sie von vornherein dystrophische Weichteilveränderungen in Form einer progredienten Abnahme der Parenchyme, die jedoch, z. B. im Gegensatz zur Inaktivitätsatrophie, mit einer Bindegewebshyperplasie einherging. Auch röntgenologisch prävalierte die verwaschene, mehr diffuse Entschattung der chronischen Phase, während die fleckförmige Knochenentschattung seltener, gewöhnlich bei akut einsetzenden, mit heftigen Schmerzen einhergehenden Verläufen, konstatiert wurde. Stets waren die Knochenveränderungen auf den kranken Gliedmaßenabschnitt begrenzt und führten zu keiner signifikanten Veränderung des Blutkalzium- und Phosphatasespiegels.

Alle Gliedmaßendystrophien gingen mit vegetativen Schmerzen einher, deren Heftigkeit bis zu einem gewissen Grade Schwere und Ausmaß der Knochen-Weichteil-Veränderungen entsprachen. Diese topographisch schwer abgrenzbaren Ruhe- und Belastungsschmerzen beanspruchten stark die Aufmerksamkeit der Kranken und bedingten oft ein schweres Krankheitsgefühl. Viele von ihnen waren verstimmt, ängstlich, hilflos und neigten zu Schlafstörungen, hypochondrischen Befürchtungen und mißmutiger Resignation. Diese psychischen Symptome ließen sich entweder auf eine anlagemäßig gegebene oder erworbene Psycholabilität zurückführen, oder sie waren Ausdruck einer sich im Verlaufe der schmerzhaften Gliedmaßenerkrankung vollziehenden Verschiebung des Stimmungshintergrundes nach der depressiven Seite hin. Die jeder Gliedmaßendystrophie zugrunde liegende Störung des vegetativen Systems hat also nicht nur körperliche, sondern auch seelische Entsprechungen, die sich gegenseitig unterhalten und verstärken können. Möglicherweise trugen auch die bei der Mehrzahl unserer Patienten vorliegenden unangenehmen Umweltsituationen in Form eines konflikt- und spannungsgeladenen Milieus, beruflicher oder familiärer Schwierigkeiten bzw. die hieraus resultierenden emotionalen und affektiven Spannungen zur vegetativen Entgleisung bei.

Schließlich zeigten unsere Patienten bei der Funktionsprüfung der vegetativen Regulation fast ausnahmslos Störungen, die allerdings die einzelnen Funktionskreise quantitativ und qualitativ unterschiedlich betrafen. So fanden wir bei ihnen, im Vergleich zu vegetativ unauffälligen Probanden, einen starken Dermographismus mit verlängerter Latenz- und Abklingzeit, hohen systolischen Druckanstieg und verzögerten Druckabfall beim Sympatoltest, in der kranken Gliedmaße selbst photoelektrisch eine geringere Sauerstoffausnützung, eine Verkürzung der Quaddelresorptionszeit und mit Hilfe des Landis-Verfahrens eine Zunahme des Gesamteiweißwertes und des Hämatokrits sowie eine Erniedrigung des Albumin-Globulin-Quotienten infolge vermehrten Austritts von Wasser und feindisperser Eiweißteile aus der Blutbahn bei gesteigerter Kapillarpermeabilität. Außerdem bestanden fast immer eine geringe Senkungsbeschleunigung und im Elektrophoresediagramm eine leichte Erhöhung der γ-Globulin-Fraktion.

Ähnliche psychische und vegetative Störungen finden sich aber auch beim traumatogenen S.S. In Anbetracht der ungenügend geklärten Pathogenese des S.S. und seiner uneinheitlichen Definition bleibt es vorläufig noch der persönlichen Einstellung überlassen, ob man die in der Inneren Medizin und Neurologie zur Beobachtung gelangenden, zumeist mit heftigen Schmerzen verbundenen Gliedmaßendystrophien als Begleit-Sudeck anspricht und in den sog. Formenkreis des S.S. *(Blumensaat)* einbezieht oder aber, wozu wir neigen, die im Verlaufe einer Kausalgie, einer zentral oder peripher ausgelösten Hyperpathie, eines spondylogenen Zervikalsyndroms oder einer Organerkrankung entstandenen Gliedmaßenveränderungen ebenso wie das S.S. chirurgischer Prägung als verschiedene Ausdrucksformen eines vegetativ-sensiblen Reizsyndroms bzw. einer sich hieraus entwickelnden neurovegetativen Dystrophie betrachtet.

Der Entstehungsmechanismus des chirurgischen S.S. und der in der Inneren Medizin und Neurologie vorkommenden Extremitätendystrophien beruht wohl auf den gleichen pathologisch-

physiologischen Vorgängen. Auch die Gewebsveränderungen zeigen bei beiden Gruppen einen dem Organcharakter entsprechenden spezifischen Umbau. Die Unterschiede hinsichtlich des Beschwerdekomplexes und der Phänomenologie, insbesondere aber bezüglich des akuten bzw. primär chronischen Ablaufs des Gewebeumbaus, erscheinen uns abhängig von dem Ort, an dem jene die Regulations- und Kompensationskräfte des Vegetativums erschöpfenden Störreize angreifen, sowie von deren Quantität und Qualität, ferner von konstitutionellen und dispositionellen Momenten.

Das chirurgische S.S. imponiert zumeist als unmittelbare Folge einer traumatischen Einwirkung auf Knochen, Gelenke und Weichteile einer Gliedmaße bzw. einer unsachgemäßen Behandlung derselben. Die hierbei wirksam werdenden schädlichen Reize sind bei entsprechender Disposition schwerwiegend genug, um das S.S. mit den Symptomen einer subakuten Entzündung einzuleiten, die sich mit fortschreitender Krankheitsdauer zu verlieren pflegen.

Bei den nichttraumatischen internmedizinischen und neurologischen Fällen müssen hingegen oftmals ganze Ursachenbündel für die Entstehung des vegetativen Reizsyndroms und der sich hierauf aufbauenden Gliedmaßendystrophie herangezogen werden, wobei sich konstitutionelle Momente mit körperlichen Faktoren und seelischen Belastungssituationen zu vermischen und zu verstärken pflegen und die Abgrenzung einzelner ätiologischer Faktoren und pathogenetischer Vorgänge erschweren oder unmöglich machen. Im Mittelpunkt ihres vielseitigen Symptomenkomplexes steht der vegetativ gefärbte Schmerz unterschiedlicher Genese. Er führt nicht nur zu einer schmerzreflektorischen Schonhaltung der betroffenen Gliedmaßen mit nachfolgender Inaktivitätsatrophie und Gelenkkontraktur, sondern er unterhält und verstärkt darüber hinaus den vegetativen Reizzustand mit seinen psychischen und somatischen Resonanzerscheinungen. Letztere bestehen in den dargelegten primär chronisch ablaufenden, mit Bindegewebshyperplasie einhergehenden Gewebsumbauvorgängen im Extremitätenbereich, welche letzten Endes einer krankhaften Irritation des peripheren Strombahnnervensystems mit nachfolgender Änderung der peripheren Durchblutung sowie des Zell- und Gewebestoffwechsels ihre Entstehung verdanken. Die unverkennbare Bedeutung des vegetativen Schmerzes für die Entstehung dieser dystrophischen Gliedmaßenveränderungen legt es nahe, selbige, unter Vernachlässigung der ohnehin noch lückenhaften Pathogenese, als Schmerzdystrophien anzusprechen. Der im Gegensatz zum traumatogenen S.S. zumeist primär chronische Verlauf jener nichttraumatischen Dystrophien in der Inneren Medizin und Neurologie resultiert wohl aus der qualitativ und quantitativ unterschiedlichen Wertigkeit und Akuität der hierbei wirksamen Störreize. Diese vermögen anscheinend nicht immer eine objektiv erfaßbare akute Gliedmaßenreaktion auszulösen.

Nichts unterstreicht aber die ganze ungelöste Problematik der Pathogenese dieser mit Schmerzen einhergehenden Gliedmaßendystrophien eindrucksvoller als die Tatsache, daß jene selbst bei schweren strukturellen Veränderungen des schmerzsensiblen Systems zuweilen fehlen, auf der anderen Seite trotz scheinbar völliger Intaktheit desselben bei entsprechender körperlich-seelischer Verfassung vorhanden sein können. Hieraus ergeben sich die Bedeutung objektiv noch nicht genügend erfaßbarer nervöser Funktionsabläufe und die Notwendigkeit der Betrachtung dieser Schmerzkrankheit als psychisch-physisches Gesamtproblem.

Therapeutische Möglichkeiten

Bei der Behandlung schmerzhafter Gliedmaßendystrophien sollte sich der Arzt vor einer ziellosen Polypragmasie ebenso hüten wie vor einem bei der Hartnäckigkeit des Krankheitsbildes ungerechtfertigten therapeutischen Fanatismus, zu dem ihn heutzutage so leicht die euphorischen Ankündigungen neuer Präparate und Behandlungsmethoden verleiten. Sie erstreckt sich in erster Linie auf die Beeinflussung der neurovegetativen Fehlsteuerung, einschließlich der sich hierauf aufbauenden somatischen Befunde und psychischen Verhaltensweisen.

Der Gedanke einer Beeinflussung des vegetativen Reizsyndroms bzw. der sich hierauf aufbauenden schmerzhaften Gliedmaßendystrophie über das vegetative Nervensystem liegt nahe und hat sich inzwischen vielfältig bewährt. *Temporäre Sympathikusausschaltungen mit Procain* in Form von Blockaden des zerviko-thorakalen bzw. lumbalen Grenzstrangs, aber auch mit *paravertebralen Procain-Infiltrationen* sind dazu geeignet, eine rasche und zuverlässige, wenn auch nur zeitlich begrenzte Schmerzlinderung und Beweglichkeitsverbesserung in der betroffenen Gliedmaße herbeizuführen. Darüber hinaus vermögen sie, besonders bei frühzeitiger und wiederholter Anwendung, günstig auf die periphere Durchblutungsänderung sowie auf die sich hieraus ergebenden Störungen des Gewebestoffwechsels einzuwirken. Es gelingt aber sicher nur bei leichten Verlaufsformen, bei frühzeitiger Anwendung und durch fortgesetzte chemische Grenzstrangblockaden, das Krankheitsbild stufenweise abzubauen.

Kontraindiziert halten wir auf jeden Fall die *operative Grenzstrangausschaltung* in ihren verschiedenen Modifikationen (Sympathektomie, Stellatum-Resektion, präganglionäre Durchschneidung). *Lediglich bei der Kausalgie* kann dieser Eingriff infolge seiner segensreichen Wirkung als *Methode der Wahl* bezeichnet werden. Wir übersehen eine ganze Anzahl von Patienten, bei denen wegen hyperpathischer oder kausalgiformer Schmerzen im Rahmen einer Gliedmaßendystrophie die operative Grenzstrangausschaltung im entsprechenden Bereich vorgenommen wurde, und zwar mit dem Ergebnis, daß nach kurzfristiger Schmerzlinderung die Schmerzen eine unerträgliche Steigerung erfuhren. Man muß sich darüber im klaren sein, daß man mit den operativen Eingriffen am vegetativen Nervensystem lediglich eine physiogene Umwandlung des Schmerzgefühls *(Döring)*, eine Modifikation der Schmerzverarbeitung, erzielt, die sich zwar oft in einer Schmerzlinderung oder -beseitigung (z. B. bei der Kausalgie), aber auch in einer Änderung der Schmerzqualität oder sogar in einer Schmerzsteigerung auswirken kann.

Weiterhin besteht die Möglichkeit einer *pharmakologischen Beeinflussung der gestörten vegetativen Reaktionslage*. Hierzu scheint das *Hydergin* besonders geeignet, da es peripher-adrenolytisch und zentral-sedativ wirkt und damit in fast idealer Weise dem zentralen und peripheren Störungsmodus des vegetativen Reizsyndroms bzw. der sich hieraus entwickelnden neurovegetativen Dystrophie Rechnung trägt. Die Wirkung *vasoaktiver Substanzen* (Ilidar, Ronicol compositum, Opilon, Depot-Padutin, Vasculat, Dilatol), von *Causat* und *Ganglienblockern* (Pendiomid, Ecolid, Camphidonium) erschöpft sich im allgemeinen mit der Beeinflussung der neurovegetativen Fehlsteuerungen.

In den letzten Jahren hat nun die Pharmakotherapie dieser neurovegetativen Funktionsstörungen durch die Entwicklung der *Phenothiazinkörper* eine große Bereicherung erfahren. Selbige besitzen so komplexe und polyvalente Wirkungen wie keine anderen zur neurovegetativen Umstimmung verwendeten Mittel, was ihre Bezeichnung als Neuroleptika und Neuroplegika vollauf rechtfertigt. Im Hinblick auf unsere günstigen Erfahrungen mit Phenothiazin-Derivaten (Megaphen, Atosil, Verophen, Pacatal) und dem Thipendyl-Derivat Dominal forte bei der Bekämpfung der verschiedensten vegetativen Schmerzzustände sowie auf die Behandlungserfolge von *Blumensaat, Mussgnug, Hartl, Stübinger* und *Koch, Götze u. a.* beim S.S. chirurgischer Prägung lag es nahe, selbige auch bei den schmerzhaften Gliedmaßendystrophien in der Inneren Medizin anzuwenden.

In Anbetracht der Heftigkeit der hyperpathischen Schmerzen, unter denen diese Kranken leiden, kommt man gewöhnlich nicht mit der Applikation einzelner lytischer Mischungen oder der Durchführung eines Phenothiazinkurzschlafes aus, sondern ist vielmehr gezwungen,

die lytische Kur über Wochen fortzusetzen, und zwar mit Dosen, die dazu angetan sind, über eine symptomatische Beeinflussung des Schmerzes hinaus das psychosomatische Krankheitsbild grundlegend zu beeinflussen. Im allgemeinen erhalten unsere Patienten drei- bis viermal täglich 25—50 mg Megaphen (bzw. Verophen, Dominal forte) per os oder i.m., in Kombination mit der gleichen Dosis Atosil sowie mit hirnstamm- und großhirnwirksamen Analgetika (Dolantin, Novalgin) und Hypnotika.

Unter dieser Therapie beobachteten wir regelmäßig eine erfreuliche Linderung des hyperpathischen oder kausalgiformen Ruhe- und Belastungsschmerzes, eine Dämpfung der sympathisch gesteuerten vegetativen Übererregbarkeit und psychomotorischen Unruhe, vor allem der affektiven Resonanz. Bereits während des viertägigen Phenothiazinschlafes ließ sich eine Regredienz der Gliedmaßenveränderungen, insbesondere ein Rückgang des Weichteilödems und eine Besserung der Gliedmaßenbeweglichkeit infolge günstiger Beeinflussung spastischer Kontrakturen, konstatieren. Im allgemeinen ging die Schmerzlinderung einer Besserung der gewebsgebundenen dystrophischen Prozesse voraus. Die Patienten fanden eine andere Einstellung zu ihrem sie vormals völlig beherrschenden Schmerz, wie überhaupt zu den krankhaften Vorgängen im eigenen Körper.

Alle Patienten mit schmerzhaften Gliedmaßendystrophien erfuhren während der Schlaftherapie eine Gewichtsabnahme von 1—3 kg, die sich zum Teil mit der starken Diuresesteigerung während derselben erklären läßt. Gesamteiweiß- und Hämatokritbestimmungen vor und nach der Schlafbehandlung ergaben keine signifikanten Änderungen, die elektrophoretische Aufgliederung der Bluteiweißkörper hingegen eine relative Abnahme der Albumine mit Erhöhung der γ-Globuline. Mit der Verminderung des Albumin-Globulin-Quotienten ging eine vorübergehende Erhöhung der Sedimentationsgeschwindigkeit und der Leukozytenzahl einher. Die vormals stark verkürzte Quaddelresorptionszeit erfuhr eine deutliche Verlängerung.

Was die Wirkung der Nebennierenrinden-Hormone, von Prednison, Prednisolon und Hydrocortison, anbelangt, ist selbige bei den in der Inneren Medizin und Neurologie zu beobachtenden schmerzhaften Gliedmaßendystrophien nicht so überzeugend, wie sie insbesondere von *Blumensaat, Mussgnug, Henne u. a.* beim traumatogenen S.S. beobachtet wurde. Die Anwendung dieser Hormone erfolgt bekanntlich beim S.S. in der Absicht, durch Ausnutzung ihrer antiphlogistischen und antiproliferativen Eigenschaften die beim S.S. gesteigerte Reaktionsfähigkeit des mesenchymalen Gewebes herabzusetzen und einer Kapillarpermeabilitätssteigerung, Ödembildung und Bindegewebsproliferation mit ihren Folgen entgegenzuwirken. Die Behandlungserfolge bei unseren Patienten waren um so besser, je stärker selbige die von der akuten Sudeck-Phase her bekannten subakuten Entzündungssymptome im Gliedmaßenbereich boten. In diesen Fällen kam es über eine Schmerzlinderung und Hebung der Stimmungslage hinaus zu einer Besserung der Gliedmaßenbeweglichkeit mit Rückgang der Weichteilveränderungen. Am überzeugendsten waren die Behandlungserfolge bei Kombination von Prednison mit Irgapyrin oder Butazolidin. Zur ambulanten Behandlung erwies sich das Delta-Butazolidin besonders geeignet.

Eine über lange Zeit durchgeführte Verabreichung von Prednison und Prednisolon bringt allerdings, speziell im Klimakterium und im Präsenium, die Gefahr einer Osteoporose mit sich. Diese prednisonbedingten Osteoporosen können sehr hartnäckig sein, weshalb die Prednison-Medikation nur kurzfristig in Stoßform durchgeführt oder aber bei unumgänglicher Langzeitanwendung mit der Applikation von männlichen Sexualhormonen und Vitamin D verbunden werden sollte.

Abschließend noch einige Bemerkungen zur Psychotherapie schmerzhafter Gliedmaßendystrophien. Bekanntlich erfaßt jedes Trauma und jede Krankheit den Menschen in seiner psychisch-physischen Gesamtheit. Dies trifft in besonderem Maße für die Schmerzdystrophien zu, bei denen sich stets körperliche und seelische Faktoren untrennbar miteinander verflechten. Aus diesem Grunde kann die Bedeutung einer intensiven seelischen Betreuung dieser schmerzgeplagten Patienten gar nicht hoch genug eingeschätzt werden. Die Herausnahme dieser Kranken aus ihrer unruhigen, oft konfliktreichen beruflichen und häuslichen Umgebung in das Klinikmilieu mit den Möglichkeiten einer engen Fühlungnahme zwischen Arzt und Patient und einer kombinierten Anwendung pharmako- und psychotherapeutischer sowie im einzelnen nicht aufzählbarer physiko-mechanischer Maßnahmen erscheint uns deshalb der beste Weg, um diesen unglücklichen Menschen zu helfen. Die seelische Betreuung, schon in der Form der Aussprache und des Zuspruchs, ist besonders bei jenen Schmerzkranken angezeigt, die ein schwer verständliches, affektverändertes Verhalten bieten und den Schmerzen mit ungewöhnlicher Wehleidigkeit und Unbeherrschtheit begegnen.

Trotz aller therapeutischen Errungenschaften der letzten Jahre ist die schmerzhafte Gliedmaßendystrophie, wie sie uns in der Inneren Medizin und Neurologie begegnet, auch heute noch oft schwer zu beeinflussen. Ihre Behandlung stellt an den Arzt große Anforderungen hinsichtlich seines therapeutischen Könnens, seiner Geduld und seines Einfühlungsvermögens.

Schrifttum: Bäker, A.: Medizinische (1957), S. 239. — Bartsch, W., Boroffka, A. u. Ketz, E.: Acta neuroveget., 10 (1954), S. 214. — Bauss, A.: Ärztl. Wschr., 13 (1958), S. 550. — Becker, F.: Schweiz. Z. Unfallmed., 45 (1952), S. 4. — Bente, D. u. Schmid, E. E.: Medizinische (1952), S. 818. — Bente, D., Kretschmer, M. und Schick, Ch.: Arch. Psychiatr., 190 (1953), S. 342. — Block, W.: Im Handb. d. ges. Unfallheilkunde. Bd. I, 2. Aufl., Enke, Stuttgart (1955). — Block, W.: Die Durchblutungsstörungen der Gliedmaßen. De Gruyter, Berlin (1951). — Blumensaat, C.: Der heutige Stand der Lehre vom Sudeck-Syndrom. H. Unfallheilk., 51 (1956). — Blumensaat, C.: Therapiewoche (1955/56), S. 89. — Christian, P.: Dtsch. Arch. klin. Med., 200 (1953), S. 194. — Dittmar, F.: Die Untersuchung der reflektorischen und algetischen Krankheitszeichen. Haug, Berlin-Tübingen-Saulgau (1949). — Döring, G.: Klin. Wschr., 24/25 (1946), S. 161; Klin. Wschr., 27 (1949), S. 735. — Dubois, M.: Arch. orth. Chir., 32 (1932), S. 398. — Emmrich, R.: Chronische Krankheiten des Bindegewebes. VEB Georg Thieme, Leipzig (1959). — Emmrich, R.: Dtsch. med. J., 9 (1958), S. 301. — Eylau, O.: Med. Klin., 51 (1956), S. 1951. — Foerster, O.: Die Leitungsbahnen des Schmerzgefühls. Urban & Schwarzenberg (1927). — Fontaine, R.: Wien. med. Wschr., 108 (1958), S. 679. — Fontaine, R. u. Hermann, L. G.: Ann. Surg., 97 (1933), S. 26. — Frank, H. R.: Arch. Psychiat., 113 (1941), S. 61. — Frölich, D.: Ärztl. Wschr., 10 (1955), S. 701. — Götze, J.: Münch. med. Wschr., 97 (1955), S. 49. — Gutzeit, K.: Med. Klin., 48 (1952), S. 87; Med. Klin., 50 (1954), S. 1865. — Hackethal, K. H.: Das Sudecksche Syndrom. Dr. A. Hüthig, Heidelberg—Frankfurt/Main (1958). — Hansen, K.: Acta neuroveget., 7 (1953), S. 301. — Harff, J.: Arch. orthop. Unfall-Chir., 46 (1954), S. 462. — Harff, J. u. Studt, H. W.: Z. Orthop., 84 (1954), S. 359. — Henne, H. F.: Chirurg, 28 (1957), S. 398. — Herfarth, H.: Beitr. klin. Chir., 132 (1924), S. 165. — Hirschmann, J.: Über das Zustandekommen trophischer Gewebsveränderungen nach Verletzung peripherer Nerven. Carl Marhold, Halle/Saale (1951). — Hirschmann, J.: Nervenarzt, 26 (1955), S. 477. — Hochrein, M. u. Schleicher, I.: Med. Klin., 48 (1953), S. 496. — Idelberger, K.: Verh. Dtsch. Orthop. Ges., 80 (1951), S. 101. — Jochheim, K. A.: Med. Klin., 47 (1952), S. 208. — Junghanns, H.: Med. Klin., 53 (1958), S. 208—213 u. S. 252—256. — Karitzky, B.: Akute Gliedmaßendystrophie in ihrer Bedeutung für die Behandlungsmaßnahmen in der Unfallchirurgie. Hefte Unfallhk. Berlin 22 (1938). — Klemperer, P.: Wien. klin. Wschr., 65 (1953), S. 713. — Kuhlendahl, H. u. Lindemann, K.: Die Erkrankungen der Wirbelsäule. Enke, Stuttgart (1953). — Kunert, W.: Med. Klin., 53 (1958), S. 790. — Leriche, R.: Chirurgie des Schmerzes. J. A. Barth, Leipzig (1958). — Lindemann, K.: Zbl. Chir., 75 (1950), S. 1211. — Linke, H.: Ärztl. Wschr., 11 (1956), S. 815; M.-Kurse ärztl. Fortbild., (1957), H. 11, S. 453; Acta neuroveget., im Druck. — Mascher, W.: Nervenarzt, 21 (1950), S. 67. — Mascher, W. u. Hempel, S.: Langenbecks Arch. klin. Chir., 263 (1949/50), S. 588. — Mau, C.: Verh. Dtsch. Ges. orthop. Chir., 80 (1951), S. 86. — Maurer, G.: Erg. Chir., 33 (1941), S. 476. — Monastero: Minerva orthop. (Torino), 2 (1951), S. 242. — Mussgnug, G.: Medizinische (1956), S. 1708. — Nonne, M.: Fortschr. Röntgenstr., 5 (1901/02), S. 293. — Obergassner, H.: Med. Klin., 49 (1954), S. 1009. — Oehlecker, F.: Chirurg, 14 (1942), S. 422; Medizinische (1953), S. 1673. — Oppenheimer, A.: Surg. Gynec. Obstet., 67 (1938), S. 446. — Panter,K.: Samml. selt. klin. Fälle, Heft 10 (1955), S. 81. — Parade, G. W. u. Bockel, P.: Dtsch. med. Wschr., 80 (1955), S. 1417. — Pässler, H. W.: Wien. klin. Wschr., 69 (1957), S. 129. — Pette, H.: Klin. Wschr. (1945), S. 321. — Pia, H. W. und Tönnis, W.: Dtsch. med. Wschr., 78 (1953), S. 1084. — Plügge, H.: Ärztl. Wschr., 10 (1955), S. 145. — Ratschow, M.: Dtsch. med. Wschr., 80 (1955), S. 1234. — Reindell, H., Schildge, E., Klepzig, H. u. Kirchhoff, H. W.: Kreislaufregulation. Thieme, Stuttgart (1955). — Remé, H.: Langenbecks Arch. klin. Chir., 284 (1956), S. 32. — Rieder, W.: Mschr. Unfallheilk., 44 (1953), S. 100. — Reischauer, F.: Untersuchungen über den lumbalen und zervikalen Bandscheibenvorfall. Thieme, Stuttgart (1949). — Schäfer, V.: Zbl. Chir., 65 (1938), S. 2222. — Scheibe, G. u. Karitzky, B.: Chirurg, 5 (1954), S. 202. — Scheibe, G.: Langenbecks Arch. klin. Chir., 284 (1956), S. 57; Langenbecks Arch. klin. Chir., 283 (1957), S. 693; Med. Mschr., 11 (1957), S. 223. — Scheid, W.: Dtsch. med. Wschr., 81 (1956), S. 78. — Seyffarth, G.: Z. ärztl. Fortbild., 50 (1956), S. 841. — Schlegel, H.: Z. Kreisl.-Forsch., 41 (1952), S. 839. — Säker, G.: Nervenarzt, 23 (1952), S. 333. — Sollmann, A. J.: Zbl. Chir., 20 (1955), S. 816. — Soulié, P. Tricot, R. u. Degeorges, M.: Sem. hôp. Paris, 26/80 (1950), S. 4144. — Stübinger, H.-G. u. Koch, B.: Dtsch. med. Wschr., 77 (1952), S. 1061. — Steinbrocker, O.: Amer. J. Med., 3 (1947), S. 402; Amer. Rheumat. Dis., 6 (1947), S. 80. — Steinbrocker, O., Spitzer, N. u. Friedmann, H. H.: Ann. int. Med., 29 (1948), S. 22. — Sturm, A.: Hippokrates, 28 (1957), H. 7. — Sudeck, P.: Arch. klin. Chir., 62 (1900), S. 147; 191 (1938), S. 710; Fortschr. Röntgenstr., 5 (1901/02), S. 277; Chirurg, 15 (1942), S. 449. — Trostdorf, E.: Die Kausalgie. Thieme, Stuttgart (1956). — Voit, K.: Med. Klin., 47 (1952), S. 586. — Wagner, W.: Das Sudeck-Syndrom. Maudrich, Wien (1959). — Zukschwerdt, L. u. Mitarb.: Wirbelgelenk und Bandscheibe. Hippokrates-Verlag, Stuttgart (1955). — Zülch, K. H. u. Schmid, E. E.: Acta neuroveget., 7 (1953), S. 147.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. H. Linke, Medizin. Klinik der Medizin. Akademie, Magdeburg, Leipziger Str. 44.

DK 616.71 - 007.17

Aus der Urologischen Abteilung (Leiter: Prof. Dr. med. *W. Staehler*) der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen
(Direktor: Prof. Dr. med. *W. Dick*)

Bösartige Nierentumoren

(Zugleich ein Beitrag über 5-Jahres-Heilungen)

von FRITZ HESSE und KARL M. BAUER

Zusammenfassung: Bei einem Beobachtungsgut von 102 operierten Nierentumoren fanden wir bei einer Rezidivfreiheit von 5 Jahren noch 26 Patienten am Leben. Kranke, die wegen ihres Nierentumors operiert wurden und bereits vor der Operation Metastasen aufwiesen (es handelt sich im ganzen dabei um 17 Pat.) haben bis auf eine Patientin, die eine Metastase in der Scheide hatte, den Eingriff nicht länger als 2 Jahre überlebt.

Summary: The authors report on their observations of 102 cases of malignant tumours of the kidneys after surgical operation. They found that after a five year interval of freedom of relapses 26 patients were still alive. Patients who had been operated upon because of a tumour of the kidneys, and who had shown evidence of metastases before operation (there were 17 patients altogether), did not survive the surgical intervention for more than two years except for one female patient who had a metastase in the vagina.

Résumé: Sur 102 malades opérés d'une tumeur du rein, 26 étaient encore en vie après une période de 5 ans exempte de récidive. Des malades, opérés à cause de leur tumeur du rein et qui présentaient déjà des métastases avant l'opération (il s'agit en tout de 17 cas), n'ont pas survécu plus de 2 ans à l'intervention, à l'exception d'une malade qui avait une métastase dans le vagin.

Die malignen Neubildungen der Nieren lassen sich bekanntlich in zwei Gruppen einteilen. Die erste Gruppe sind die Geschwülste, die vom Parenchym ausgehen und als sogenannte hypernephroide Karzinome bezeichnet werden. Hierzu gehören auch das echte Nierenkarzinom sowie das Sarkom der Niere. Die zweite Gruppe umfaßt jene Tumoren, die vom Epithel der Nierenhohlräume ihren Ausgang nehmen. Sie werden als epitheliale Tumoren mit papillärem Charakter bezeichnet und sind häufiger als die seltenen Plattenepithelkarzinome.

In unserer Arbeit interessieren die sogenannten Hypernephrome, die Wilmstumoren sowie das Ergebnis ihrer 5-Jahres-Heilung.

Unter dem **hypernephroiden Karzinom** oder dem Grawitz-Tumor versteht man Gewächsbildungen, die in ihrem Aufbau eine gewisse Ähnlichkeit mit der Nebennierenrinde haben und deshalb von *Grawitz* auf in das Nierengewebe hineingesprengte Nebennierenkeime zurückgeführt wurden. *Lubarsch* nennt diese Tumoren hypernephroide Neubildungen oder Geschwülste vom Typus der Nebenniere. Die nach *Grawitz* benannten Tumoren haben zu einer Reihe wertvoller Beiträge betreffs der Genese und histologischen Abgrenzung dieser Geschwulstart geführt. Gegen die Entstehung, wie sie *Grawitz* annahm, hat zuerst 1908 *von Stoerk* Stellung genommen. Mit ihm haben auch andere Autoren *(Dietrich, Sigmund u. a.)* an der von *Grawitz* vertretenen Genese Kritik geübt. Sie wiesen darauf hin, daß die äußerliche Ähnlichkeit der Hypernephromzellen mit den Nebennierenzellen zwar zuzugeben sei, eine Ähnlichkeit allein aber noch nicht beweise, daß die Zellen gleichen Ursprungs seien. Histologisch zeigen die hypernephroiden Geschwulstbildungen der Niere außerordentlich starke Variationen in ihrem Aufbau, so daß es schwer ist, überhaupt einen Typus ihrer Struktur und ihrer Zellformen anzugeben. *Willis* (1950) lehnt die Bezeichnung Grawitz-Tumor ab, er betrachtet sie als Nierenkarzinome und faßt alle bösartigen Tumoren der Niere als Einheit auf. Über zwei Punkte besteht im modernen Schrifttum hinsichtlich der **Genese** Übereinstimmung.

1. Die Geschwulstformen der Hypernephrome sind einheitlich in Natur und Genese. Ob dies auch für die reinen oder papillären Adenokarzinome und diffus infiltrierenden szirrhösen Krebse gilt, muß offenbleiben. Es gilt aber zumindest für diejenigen Geschwulstarten, deren Typus die wasserhelle Zelle ist, wenn auch von ihr mancherlei Abwandlungen vorkommen.
2. Die Gewächse haben mit der Nebennierenrinde nichts zu tun.

Die Auffassung der Grawitz-Schule, die zuletzt für den hellzelligen trabekulären Tumor von *Lubarsch* vertreten wurde, ist der neueren Konzeption gewichen, die die Geschwülste entweder von den Nierenkanälchen herleitet *(Stoerk u. a.)* und sie mit dem Rindenadenom in enge Verbindung bringt, oder ihnen eine dysontogenetische Entstehung aus dem Frühstadium der Nierenentwicklung oder des Mesothels zuschreibt.

Das **makroskopische Aussehen** der sogenannten hypernephroiden Karzinome, wie die Geschwülste wohl am besten nach der gegenwärtigen Auffassung zu nennen sind, ist außerordentlich wechselnd und stark von sekundären Veränderungen im Geschwulstparenchym abhängig. Charakteristisch ist ihre Neigung zu einer gewissen Abgrenzung durch eine Art Kapsel, die aber oft durchbrochen wird, so daß man neben dem Haupttumor im Nierengewebe recht häufig weitere scheinbar selbständige, in Wirklichkeit mit dem Hauptgewächs in Zusammenhang stehende Knoten findet. Die Schnittfläche der Tumoren ist meist von bunter Farbe, aus schwefelgelblich-bräunlich roten oder weißen Anteilen unregelmäßig zusammengesetzt. Bei kleinen Gewächsen, die scharf begrenzt sind und gutartig erscheinen, ist die gelbe Farbe vorherrschend. Bei den großen, gelegentlich fast die ganze Niere durchsetzenden Tumoren überwiegt das Bunt der Schnittfläche. Bei dem großen Blutreichtum und der zarten Wandbeschaffenheit der oft er-

weiterten Kapillaren der Geschwulst kommt es häufig zu Blutungen in das Geschwulstparenchym. Dabei können bald große Teile der Zellstränge vollgestopft sein, so daß histologisch der Eindruck eines Angioepithelioms *(Nürnberg)* erweckt wird. Der Sitz des Tumors ist oft an einem Pol der Niere *(Wildbolz)*, gelegentlich aber auch mehr in der Mitte des Organs. Für die hypernephroiden Karzinome ist weiterhin ihre ausgesprochene Neigung charakteristisch, in das Nierenbecken einzubrechen und es mit kompakten Geschwulstzapfen auszufüllen. *Ljunggreen* erklärt so die Hämaturie, die neben den örtlichen unbestimmten Schmerzen vielfach das erste alarmierende Symptom der Erkrankung ist. Zur Entstehung der Blutung tragen aber auch die Einbrüche der Geschwulst in die Blutgefäße wesentlich bei. Ebenso können Ernährungsstörungen, die in den hypernephroiden Karzinomen vorkommen, bis zu ausgedehnten Nekrosen führen und so die Blutungen erklären. Fernerhin kann es zur Verlegung des Harnleiters kommen sowie zum Einbruch in das Venensystem, was ein besonders häufiges Ereignis darstellt. Dabei kann nicht nur die Vena renalis selbst von Geschwulstmassen verstopft sein, sondern Geschwulstanteile können bis zur Cava inferior, ja sogar bis ins rechte Herz vordringen. So sah *Bell* bei einem Material von 500 Nierentumoren 22mal Geschwulstthromben in der V. cava, 4mal waren sie bis in das rechte Herz vorgewachsen. Trotz dieser groben Gefäßeinbrüche braucht es durchaus nicht immer zu einer hämatogenen Metastasierung zu kommen.

Auch Tumordurchbrüche durch die Kapsel kommen vor, sind aber relativ selten. Im allgemeinen erfolgt die Metastasierung aller Nierenkarzinome mehr auf dem Blut- als auf dem Lymphweg.

An Hand des Krankengutes von *Bell*, der 181 Fälle mit **Metastasen** — 156 ohne Metastasen gegenüberstellt, wird die Beziehung der Metastasenhäufigkeit zur Größe des Primärtumors untersucht. Nach seiner Ansicht haben sich Geschwülste unter 3 cm im Durchmesser als relativ gutartig erwiesen und meist noch nicht zur Absiedelung von Tochtergeschwülsten geführt.

In der Reihenfolge der metastasenbefallenen Organe bei hypernephroiden Karzinomen steht die Lunge an erster Stelle; danach folgen Knochen, Leber, Lymphknoten, Nebennieren, Gehirn. Aber auch die andere Niere ist nicht so selten Sitz von Metastasen. Wiederholt wird im Schrifttum betont, was auch klinisch immer wieder beobachtet wird, daß die ersten Erscheinungen des Nierentumors durch eine Metastase, besonders im Knochen (Spontanfraktur) hervorgerufen werden können. Über Späterscheinungen durch Metastasen berichten *Taschner, Kaufmann u. a.* Die Metastasen können im Bau dem Primärtumor durchaus entsprechen und sich gelegentlich ganz überwiegend aus wasserhellen Zellen zusammensetzen, so daß aus der histologischen Untersuchung der Metastase bei Probeexzision die Art des primären Tumors erkannt werden kann. In anderen Fällen ist der Bau ganz atypisch und kann neben epithelialen auch sarkomatöse Entartungen aufweisen *(Lubarsch)*.

Als **Initialsymptom** wird die Harnblutung in 90% der Fälle von renalen Neoplasmen beobachtet. In manchen Fällen werden, besonders bei Erwachsenen, wurmartige Blutgerinnsel mit dem Harn entleert und können zum Auftreten von Koliken führen. Die sonstigen Veränderungen des Harnes sind wenig eindeutig. Zytologische Untersuchungen des Harnsedimentes vermögen manchmal zur Diagnose zu führen. Die Methode wird von *Bummer* u. *Kraushaar* sowie von *Gutter, Haschik* u. *Mäuser* als eine Bereicherung der Diagnostik angesehen, ist aber nach dem Urteil der letzteren mit ungefähr 20% Fehlurteil belastet.

Die charakteristischen Zeichen im retrograden oder intravenösen **Pyelogramm**, die für einen raumverdrängenden Prozeß im Bereich der Nieren sprechen, sind neben der Verlängerung der Kelche, Abplattung des Nierenbeckens die unvollständige Defektfüllung und die Verlagerung des Nierenbeckens mit Verlängerung und Kippung der Niere. Bei nicht ganz charakteristischen Befunden und einer Verdickung des Parenchyms im Bereich der verdächtigen Veränderungen ist es zweckmäßig, neben der Pyeloskopie noch eine perirenale Luftfüllung vorzunehmen, um an der Nierenkontur die Buckelbildungen, die durch Tumorwachstum bedingt sind, feststellen zu können und damit die Diagnose zu erhärten.

Zur differentialdiagnostischen Klärung, besonders bei Frühfällen der Nierentumoren, muß man manchmal die Aortographie als diagnostisches Hilfsmittel heranziehen.

Die sog. Bloodpools, die seenartige Pfützen darstellen, entsprechen den Gefäßveränderungen bei kleinen Tumoren. Daß Schmerzen und tastbare Tumorbildungen von Bedeutung sind, sei nur kurz erwähnt. Sehr selten sind Nierengeschwülste Ursache einer Urämie. Das hat seinen Grund in der einseitigen Entwicklung der Nierentumoren. *Gottstein* u. *Avishaus* sahen unter 1480 metastatischen malignen Nierengeschwülsten nie eine Niereninsuffizienz.

Das **Krankengut** der in der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen behandelten Nierentumoren umfaßt 15 Kinder und 102 Erwachsene.

Die letzte Operation liegt 5 Jahre zurück. Die Operation bzw. die Aufnahme der Patienten erfolgte vor September 1953.

Zunächst das Ergebnis der operierten Kinder: Bei 15 Kindern im Alter von 3—14 Jahren fanden sich 15 Nierentumoren, wobei es sich histologisch um sog. Wilms-Tumoren handelte. Nach katamnestischer Erhebung sind von 14 Kindern innerhalb der ersten 2 Monate 6, innerhalb der nächsten 6 Monate 4 und innerhalb von 2 Jahren 5 Kinder gestorben. Ein Kind hat die 5-Jahres-Grenze erreicht; es ist im Alter von 9 Jahren operiert worden. Es fand sich ebenfalls ein sog. Wilms-Tumor, der histologisch das Bild eines Adenosarkoms von glomerulärer trabekulärer Struktur des metanephrogenen Gewebes bot. Der Junge ist jetzt 15 Jahre alt und rezidivfrei.

Der amerikanische Kinderchirurg *Gross*, der über ein großes Krankengut von Wilms-Tumoren berichtet, empfiehlt zur Verhütung einer schnellen Metastasierung die vorherige Unterbindung des Nierenstiels mit Nachbestrahlung. Ohne vorherige Unterbindung des Stiels mit Nachbestrahlung hatte er eine 5-Jahres-Heilung von 32%, mit vorheriger Unterbindung des Stiels mit Nachbestrahlung hatte er eine 5-Jahres-Heilung von 47%. Bei der Tumorentfernung bevorzugte er den transperitonealen Zugangsweg. Er berichtet in beiden Fällen über 38 Kinder.

Andere Autoren haben bei Adenosarkomen nicht so günstige Ergebnisse wie *Gross;* so berichtet *Johnson Marschall* von 49 Fällen über eine 5-Jahres-Heilung von 1% und *Weisel, Dockery* u. *Priestley* über eine 5-Jahres-Heilung von 6%.

Unter 102 Erwachsenen unseres eigenen Berichtsgutes befanden sich 36 Frauen und 66 Männer. (Im folgenden unberücksichtigt sind 12 weitere Pat., die wegen allgemeiner Kachexie und multipler Metastasenbildung nicht operiert wurden.)

Von den 66 Männern wiesen bei der Operation 10 Patienten Lungenmetastasen auf, keine Knochenmetastasen. Von den 36 Frauen hatten 6 Metastasen in der Lunge, eine Patientin wies eine solche in der Scheide auf und eine weitere eine Metastase in den Knochen. Alle operierten Nierentumoren boten histologisch das Bild des sogenannten hypernephroiden Karzinoms. Bei sämtlichen 102 Tumorträgern wurde die Nephrektomie durchgeführt. Bei den mit Fernmetastasen belasteten Kranken waren örtlich in fast allen Fällen Metastasen nachweisbar (außer bei der Frau mit der Scheidenmetastase). Viermal wurden bei den mit Metastasen belasteten Nephrektomierten zapfenförmige Tumoreinbrüche in der V. cava mitentfernt.

Von den 102 an Nierentumoren operierten Pat. leben heute noch 26, 12 Frauen und 14 Männer.

Von den Pat., die vor der Operation Metastasen hatten, lebt nur noch die Patientin mit der Scheidenmetastase. Die Metastase wurde hier vor dem Primärtumor in der Niere erkannt und behandelt. Nach Bestrahlung der Metastase wurde der Primärtumor durch Nephrektomie entfernt. Kranke, die

vor der Nephrektomie bereits nachweisbare Metastasen hatten, starben im Verlauf von 2—14 Monaten.

Die weiteren Pat., die katamnestisch erfaßt wurden, starben im Verlauf des 2., 3. und 4. Jahres. Meistens sind es multiple Metastasenbildungen, die bei allgemeiner Krebskachexie zum Tode geführt haben.

Die jetzt noch lebenden 26 Pat. sind rezidivfrei. Sie wurden nachuntersucht, gehen alle einer Tätigkeit nach und sind bei subjektivem Wohlbefinden in ihrer Arbeitsfähigkeit nicht beschränkt, soweit sie nicht altersmäßig bereits ein Rentnerdasein führen.

Die folgende Tabelle (1) gibt eine zahlenmäßige Aufgliederung der 1. an Wilms-Tumoren und 2. an hypernephroiden Karzinomen operierten Kranken wieder. Nach dem Schrifttum und nach unserer eigenen Erfahrung ist die **Uberlebensdauer** bei Grawitz-Tumoren günstiger als bei den vom Nierenbecken ausgehenden Plattenepithelkarzinomen und den Wilms-Tumoren. Im allgemeinen kann man nach dem Schrifttum mit 30% Heilungen bei Grawitz-Tumoren nach Nephrektomie rechnen. Zum Vergleich mit unserer Statistik wird eine Tabelle (2) des Weltschrifttums wiedergegeben mit Angabe der Uberlebensdauer nach 5 Jahren (%).

Tabelle 1

15 kindliche Nierentumoren (Wilms-Tumoren)
0 Metastasen vor der Operation
1 Kind überlebend — 6 Jahre rezidivfrei.

114 Erwachsenen-Tumoren der Niere
12 wegen multipler Metastasenbildung und allgemeiner Kachexie nicht operiert.
102 Erwachsene; Nierentumoren operiert, davon
66 Männer — vor der Operation isolierte Metastasen 10; bei der Operation dreimal davon Einbruch in die Vena cava.
36 Frauen — vor der Operation isolierte Metastasen 7; bei der Operation einmal Einbruch in die Vena cava.

5-Jahres-Ergebnisse
12 Frauen — 1 mit Metastase überlebend (isolierte Scheidenmetastase).
14 Männer — keiner mit Metastase überlebend.

Andere Statistiken geben an, daß 60—80% der Operierten innerhalb von 3 Jahren sterben.

Mit Metastasen überlebte bei allen Statistiken und Nachuntersuchungen kein Pat. 4 Jahre. Mit Tumorthrombus in der Vene war keine Uberlebensdauer von einem Jahr zu beobachten.

Tabelle 2

	Gesamtfälle	Uberlebende nach 5 Jahren in %
Israel	124	25
Priestley	500	38
Walters	256	43
Foot (1951)	85	38
Bergendal	64	40
Kohlmayer	58	37
Ljunggreen (54)	49	45
Illyes	53	45
Deming	82	20

Ist klinisch und röntgenologisch der Verdacht auf einen Nierentumor gestellt und haben die uns zugänglichen Verfahren der Pyeloskopie, präsakrale Luftfüllung und evtl. Aortographie den weitgehenden Verdacht bestätigt, so wird in jedem Falle die **Nephrektomie** durchgeführt. Auch bei Vorhandensein von Lungenmetastasen und anderen Metastasen führen wir die Nephrektomie durch. Wir stützen uns dabei auf die Beobachtungen, daß sich nach Entfernung der Primärtumoren die Metastasen zurückbilden können.

Auch bei großen Metastasen führen wir die Nephrektomie aus und haben die Beobachtung gemacht, daß man isolierte Metastasen manchmal entfernen kann. Man sollte auch eine Fernmetastase exstirpieren. In jedem Fall schließen wir nach Nephrektomie wegen hypernephroiden Karzinoms die Nachbestrahlung mit Röntgenbestrahlung an. Uber die präoperative Strahlentherapie bei Nierentumoren besitzen wir keine eigenen Erfahrungen. Ist die Diagnose klinisch und röntgenologisch nicht einwandfrei zu klären und bestehen Hämaturien, die nicht die Ursache in einer anderen Erkrankung haben, so entschließen wir uns zur Nierenfreilegung und Biopsie. Von dem histologischen Befund machen wir das weitere Vorgehen abhängig und führen bei Bedarf die Nephrektomie durch.

Schrifttum: Allen, A. G.: The Kidney-Grune-Stratton, New York 1951. — Alken, C. A. u. Sommer: Z. Urol., 43 (1950), S. 420. — Aschoff, L.: Lehrbuch, spez. Path.-Anatomie, Bd. 2. — Bauer, K. M.: Z. Urol., 46 (1953), S. 194. — Bell, E. T.: J. Urol., 39 (1938), S. 238. — Dick, W.: Arch. Klin. Chir., 284 (1956), S. 460. — McDonald-Priestley: J. Urol., 33 (1939), S. 601. — Gross, R. E.: Surgery of Infant and Children, Sammder-Co., Philadelphia (1954). — Grawitz, P.: Virch. Arch. path. Anat., 93 (1883). — Hesse, F.: Geburtsh. Frauenheilk., 17 (1957), 3, S. 260. — Lubarsch, O.: Handb. d. spez. Path. VI, 1:586, Springer (1925). — Staehler, W.: Bruns' Beitr. Klin. Chir., 164 (1936), S. 513. — Staemmler, B.: Lehrbuch der spez. Path. Anatomie, Bd. 1, begr. v. E. Kaufmann, Verlag Walter de Gruyter u. Co., Berlin (1956). — Weisel, H., Dockery, M. B., Priestley, J. T.: J. Urol., 33 (1934), S. 544. — Wille-Baumkauff, H.: Beitrag zur Aortographie, Fischer, Jena (1950). — Wilms, M.: Mischgeschwülste der Niere, Leipzig (1899).

Anschr. d. Verff.: Dr. med. F. Hesse und Dr. med. K. M. Bauer, Urologische Abteilung der Chirurgischen Universitätsklinik, Tübingen.

DK 616.61 - 006.04

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München (Direktor: Prof. Dr. med. *A. Marchionini*)

Nimmt die Penicillin-Empfindlichkeit der Gonokokken ab?

von H. ROCKL

Zusammenfassung: An zwei Kollektiven von Gonokokkenstämmen, gezüchtet im 1. Halbjahr 1956 und 2. Halbjahr 1958, wurde die Penicillinempfindlichkeit in flüssigen Nährmedien geprüft. Der errechnete Medianwert der totalen Hemmung war für das Jahr 1956 0,0058 E/ccm, für das Jahr 1958 0,0150 E/ccm. Im 2. Kollektiv wurden 3 Gc.-Stämme erst bei 0,2 E/ccm, 1 Stamm bei 0,3 E/ccm gehemmt, eine bislang in der Literatur nicht verzeichnete hohe Grenzkonzentration. Es konnte gezeigt werden, daß die statistisch errechnete durchschnittliche In-vitro-Penicillin-Empfindlichkeit der Gonokokken, gemessen an den zwei Kollektiven signifikant abgenommen hat. Für die Abnahme der Empfindlichkeit dürfte sowohl Selektion wie Gewöhnung verantwortlich sein. Therapeutische Konsequenzen ergeben sich daraus vorerst nicht.

Summary: Two collections of gonococci strains, cultivated in a fluid nutritive medium during the first half of the year 1956 and the second half of the year 1958, were tested as to their sensitivity to penicillin. The assessed medium value of the total inhibition for the year 1956 was 0,0058 E/ml., and for the year 1958 0,0150 E/ml. In the second collection, 3 strains of gonococci were only inhibited at 0,2 E/ml.,

and 1 strain at 0,3 E/ml. This high borderline concentration has as yet never been recorded in literature. It could be shown that the statistically assessed average in-vitro-penicillin-sensitivity of gonococci, as measured in the two collections, has significantly diminished. The reason for this decrease in sensitivity may well be due to selection and habituation. For the time being, no therapeutic consequences can be drawn therefrom.

Résumé: Nous avons examiné la sensibilité vis-à-vis de la pénicilline pour 2 groupes différents de souches de gonocoques (isolées en Ier Semestre 1956 et en IIe Semestre 1958), au moyen de milieux fluides. Le chiffre moyen d'inhibition totale fut 0,0058 Unit./ccm en 1956 et 0,0150 en 1958. Dans notre second groupe, 3 souches ont été inhibées seulement à 0,2 Unit./ccm, une souche à 0,3 Unit./ccm. Dans la litérature, une telle concentration limite n'est pas encore signalée. — Nous avons pu montrer que la sensibilité in-vitro des gonocoques de nos 2 groupes diminue de façon concluante. La cause en devait être aussi bien une selection qu'une adaptation. Des conséquences thérapeutiques ne peuvent cependant pas encore en résulter.

Nach nunmehr über zehnjähriger Behandlung der Gonorrhöe mit Penicillin konnten bisher keine penicillinresistenten Gonokokkenstämme (Gc.-Stämme) beobachtet werden. Diesbezügliche Mitteilungen haben einer kritischen bakteriologischen Prüfung nicht standgehalten. Nach *Marchionini und Röckl* darf ohne kulturelle Züchtung einschließlich Vergärung bestimmter Zuckerarten und anschließende In-vitro-Testung des gezüchteten Stammes die Diagnose „penicillinresistente Gonorrhöe" weder gestellt noch anerkannt werden. *Schuermann* und *Hämel* haben darauf hingewiesen, daß die Frage des Vorkommens einer absoluten Penicillinresistenz der Gc. noch nicht entschieden ist und sehr aufmerksam verfolgt werden müsse. Unter dem Eindruck der hundertprozentigen Penicillinerfolge in der Therapie der Gonorrhöe sind schon sehr bald Vermutungen darüber angestellt worden, ob sich hinsichtlich der Empfindlichkeit der Gc. gegenüber Penicillin im Laufe der Zeit nicht ähnliche Verhältnisse entwickeln könnten, wie es zur Zeit der Sulfonamide der Fall war. Durch die Arbeiten insbes. von *Kimmig* wissen wir, daß die Gewöhnung der einzelnen Gc.-Stämme an die verschiedenen Sulfonamide die Ursache für das Versagen der Sulfonamidtherapie der Gonorrhöe war. Im Gegensatz dazu ist es aber vorerst auch in vitro mit Hilfe zahlreicher Kulturpassagen noch nicht gelungen, eine wesentliche Gewöhnung der Gc. an Penicillin zu erzielen *(Schreus u. Mitarb., Meyer-Rohn u. a.)*.

Bei den als „penicillinresistente Gonorrhöen" oder Penicillinversagern bezeichneten Fällen handelt es sich, darüber gibt es keinen Zweifel, nicht etwa um Infektionen mit einem penicillinresistenten Gc.-Stamm, sondern entweder um diagnostische Irrtümer, Reinfektionen, Resultate einer ungenügenden Penicillindosierung oder um die Folge pathologisch-anatomischer Besonderheiten, die am Ort der Infektion einen genügend hohen Antibiotikaspiegel verhindern. Außerdem kann in seltenen Fällen die gleichzeitige massive Anwesenheit penicillinasebildender Bakterien u. U. eine Penicillinresistenz vortäuschen. — Gonokokken zählen auch heute noch zu den penicillinempfindlichsten Mikroorganismen, im Gegensatz zu den etwa acht sog. „Pseudogonokokken-Stämmen", ebenfalls gramnegativen Diplokokken der Neisseria-Gruppe, die u. U. bis tausendmal weniger penicillinsensibel sein können *(Storck u. Mitarb., Johnston)*. In-vitro-Testungen zeigen übereinstimmend, daß die einzelnen Gonokokkenstämme in ihrer Penicillinempfindlichkeit eine große Variationsbreite haben, wobei die empfindlichsten Stämme bis zu sechzigmal sensibler sein können.

Schon kurze Zeit nach Einführung des Penicillins in die Therapie der Gonorrhöe wurde von verschiedenen Untersuchern sporadisch oder in z.T. laufenden systematischen, über Jahre sich erstreckenden Bestimmungen die Pc.-Empfindlichkeit von Gc.-Stämmen vornehmlich aus zweierlei Gründen geprüft: Erstens sollte die Pc.-Empfindlichkeit von Gc. im allgemeinen festgestellt und zweitens die weit wichtigere Frage nach einer, wenn auch sehr langsamen, u. U. über Jahrzehnte sich hinziehenden Abnahme der Empfindlichkeit an größeren Kollektiven in jährlichen Abständen geprüft werden.

Im Jahre 1944 fanden *Cohn* und *Seijo* Empfindlichkeitswerte, die zwischen 0,004 und 0,04 E/ccm, *Meads, Ory, Wilcox* und *Finland* (1945) solche, die zwischen 0,002 und 0,008 E/ccm lagen. Die von *Gocke, Wilcox* und *Finland* im Jahre 1947 geprüften Stämme zeigten Werte zwischen 0,001 und 0,02 E/ccm, diejenigen von *Hussels* und *Runge* (1948) zwischen 0,002 und 0,008 E/ccm. Während *Storck, Rinderknecht* und *Fries* (1949) bei ihrem untersuchten Material einen, wenn auch schwachen Sensibilitätsverlust verzeichnen konnten, gelang es *Fischer* (1946), *Mülhens* und *Wüsthoff* (1947) und *Cohn und Mitarb.* (1949) bis zum Zeitpunkt ihrer Untersuchungen nicht, eine Empfindlichkeitsabnahme festzustellen. — Besonders aufschlußreich waren die Untersuchungen von *Schreus* und seinen Mitarbeitern deshalb, weil sie die Prüfung in getrennten Kollektiven von jeweils 100 Stämmen der Jahre 1949 bis 1952 vornahmen. Sie fanden bei den Stämmen im Jahre 1949/50 *(Schümmer* und *Hubbes)* einen Mittelwert von 0,0135 E/ccm, 1950/51 von 0,0178 E/ccm und 1952 einen Mittelwert von 0,0201 E/ccm. Von *Love* und *Finland* liegen Untersuchungen vor, die sich über 9 Jahre (1945—1954) erstrecken. In diesem Zeitraum zeigten die geprüften Stämme eine allerdings nicht signifikante Abnahme der Sensibilität von 0,005 E/ccm auf 0,008 E/ccm. *Gartmann* und *Knapp* fanden 1954 bei ihren getesteten Gc.-Stämmen Werte zwischen 0,001 und 0,04 E/ccm. Schließlich konnten von *Granits-Thurner* an 176 Gc.-Stämmen vom März 1956 bis Juli 1957 Grenzwerte von 0,004 bis 0,256 E/ccm festgestellt werden.

Eine vergleichende, sowohl Zeitpunkt der Beobachtung wie Hemmwert berücksichtigende Prüfung zeigt, daß bis etwa zum Jahre 1950 ein nennenswerter Sensibilitätsverlust nicht zu verzeichnen war, während von 1950 bis 1957 von den einzelnen Untersuchern eine zwar unterschiedliche, aber immerhin deutliche, bezüglich Therapie sich allerdings nicht oder kaum auswirkende Pc.-Empfindlichkeitsabnahme der Gc. in vitro festgestellt werden konnte, was dafür spricht, daß eine zunehmende Selektion weniger empfindlicher Stämme im Gange zu sein scheint.

Diese interessante und in absehbarer Zeit sich u. U. auch in therapeutischer Hinsicht auswirkende Entwicklung gab Veranlassung, auch unsererseits, so wie es bereits *Schreus und Mitarb.* getan haben, Pc.-Empfindlichkeitsprüfungen an Kollektiven von Gc.-Stämmen vorzunehmen. — Es wurden im ersten Halbjahr 1956 52 und im zweiten Halbjahr 1958 51 Gc.-Stämme einer Testung unterzogen. Zur Empfindlichkeitsbestimmung kamen Stämme von männlichen und weiblichen Gonorrhöe-Fällen. Eine besondere Auslese wurde nicht getroffen.

Die Stämme mußten folgende Eigenschaften einwandfrei erfüllen:

1. Typisches Kolonienwachstum im halbanaeroben, feuchten Milieu innerhalb von 48 Stunden auf einem 5%igen Koch-, 20%igen Frischblut-Agar.

2. Kein Wachstum auf gewöhnlichem 2%igem Fleischwasseragar.

3. Schwarzfärbung (Oxydasereaktion) der Kolonien nach Kontakt mit einer Paraphenylendiaminlösung.

4. Gramnegativität.

5. In der Zuckerreihe nach *v. Lingelsheim* Vergärung nur der Dextrose.

Methodik: Zur Anlegung der zur Testung vorgesehenen 48stündigen Reinkultur wurde nicht von einer Kolonie, sondern von mindestens 10 Kolonien ausgegangen. Dies geschah deshalb, um bei ein- und demselben Patientenstamm u. U. gleichzeitig vorliegende Populationen verschiedener Empfindlichkeitsgrade weitgehend auszugleichen, wie das ebenfalls bereits *Schreus u. Mitarb.* sowie *Granitz-Thurner* getan haben. Andererseits dürfte, wie *Schreus u. Mitarb.* betonen, die Wahrscheinlichkeit der genetischen Uneinheitlichkeit der Gonokokkenindividuen in einem Sekret nicht allzu groß sein. Hinzu kommt, daß der Fehler mit der zunehmenden Zahl der getesteten Stämme immer geringer wird und dann wohl kaum

mehr ins Gewicht fällt. (Sogenannte Rezidivstämme werden in das Kollektiv nicht mit aufgenommen.) Die Testung erfolgte zwischen dem 6. und 10. Tag nach Positivwerden der Erstkultur, durchschnittlich war es die 3. bis 8. Kulturpassage. Als Testmedium wurde ein dickflüssiges Nährmedium folgender Zusammensetzung verwendet: 0,4% Fleischwasseragar, 1% Dextrose, 0,06‰ Phenolrot; nach Sterilisation wurde dem Medium 30% Ascites und Penicillin in steigenden Mengen zugesetzt. Die Teströhrchen wurden mit je 0,05 ccm einer frisch bereiteten Aufschwemmung des zu testenden 48 Stunden bebrüteten Gc.-Stammes beimpft. Die Ablesung erfolgte nach 24- und 48stündiger Bebrütung bei 37° C unter halbanaeroben Bedingungen. Die Wachstums- bzw. Empfindlichkeitsgrenze wird durch Gelbfärbung des rosaroten Nährmediums infolge Säurebildung der Gc. meist sehr scharf angezeigt und wurde zusätzlich durch Abimpfung auf feste Nährböden veritiziert. Eine große Zahl der Gc.-Stämme wurde zweimal getestet.

Da in diesbezüglichen Arbeiten nicht selten Median- und Mittelwert nicht auseinandergehalten werden, wodurch ein später u. U. aus statistischen Gründen wünschenswerter und notwendiger Vergleich nicht durchgeführt werden kann, sei es uns an dieser Stelle erlaubt, in Anlehnung an *Gebelein* und *Heite* eine kurzgefaßte Zusammenstellung der Berechnung, die gemeinsam mit Dipl.-Chem. *Pascher* ausgearbeitet wurde, zu bringen.

Die 3. Zeile der Tabellen 1 und 2 bedeutet, daß bis 0,004 E/cm³ 27% bzw. 6% der Stämme total gehemmt worden sind. Mit Sicherheit wären u. U. aber schon bei z. B. 0,002 E/cm³ verschiedene dieser Stämme gehemmt worden, wenn die entsprechende Konzentration getestet worden wäre. Ordnet man die 27% der Konzentration von 0,004 streng zu, so erscheint die Abtötungsquote für diese Penicillinkonzentration zu hoch. Besser, wenn auch nicht absolut richtig, ist es, bei der graphischen Darstellung die %-Werte jeweils dem Mittel der Konzentrationsintervalle zuzuordnen (s. Abb. 1a; 1b).

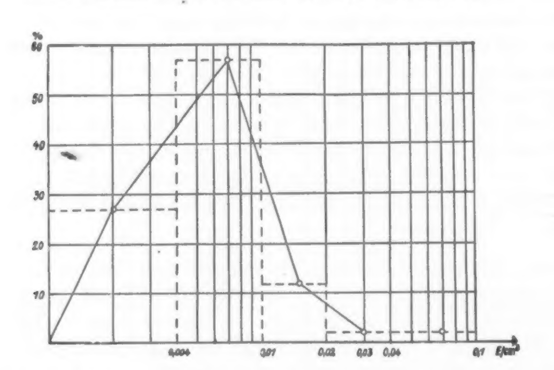


Abb. 1a: Verteilung der 52 getesteten Gonokokkenstämme des 1. Halbjahres 1956.

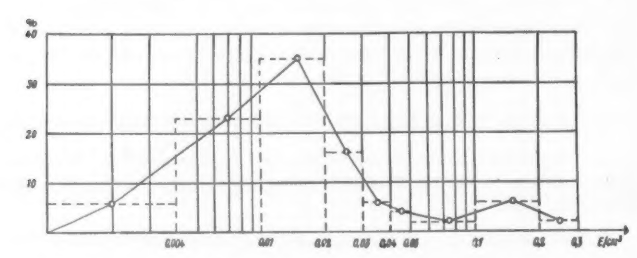


Abb. 1b: Verteilung der 51 getesteten Gonokokkenstämme des 2. Halbjahres 1958.

Tab. 1: Zusammenstellung der Testergebnisse an 52 Gonokokkenstämmen des 1. Halbjahres 1956

Penicillinkonz. E/cm³	0,004	0,01	0,02	0,04	0,1
Zahl der bei oben angegebener Konz. total gehemmten Stämme	14	30	6	1	1
Zwischen 2 Konzentrationsstufen total gehemmte Stämme in %	27	57	12	2	2
Gesamte bis zur jeweiligen Konz. total gehemmte Stämme in % (Summenhäufigkeit)	27	84	96	98	100

Tab. 2: Zusammenstellung der Testergebnisse an 51 Gonokokkenstämmen des 2. Halbjahres 1958

Penicillkonz. E/cm³	0,004	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,1	0,2	0,3
Zahl der bei oben angegebener Konz. total gehemmten Stämme	3	12	18	8	3	2	1	3	1
Zwischen 2 Konzentrationsstufen total gehemmte Stämme in %	6	23	35	16	6	4	2	6	2
Gesamte bis zur jeweiligen Konz. total gehemmte Stämme in % (Summenhäufigkeit)	6	29	64	80	86	90	92	98	100

Eine bessere Möglichkeit der zeichnerischen Darstellung, die auch bei wenigen Meßpunkten den Tatsachen besser gerecht wird, bietet die Zeile 4 der Tabelle 1 oder 2. Es werden alle bis zur jeweiligen Konzentration gehemmten Stämme gegen die Konzentration aufgetragen (siehe Abb. 2).

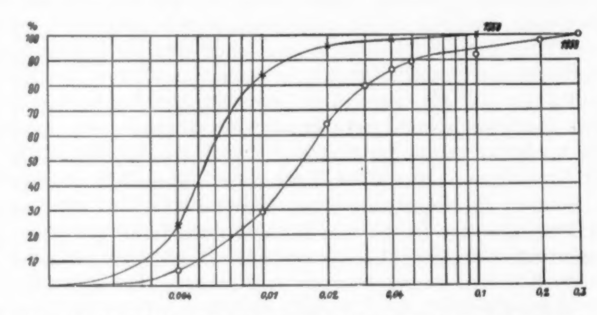


Abb. 2: Graphische Darstellung der gesamten bis zur jeweiligen Konzentration gehemmten Stämme (Summenhäufigkeit) der Jahre 1956 und 1958.

Allgemeines zur Mittelwertbestimmung: Es liegt hier eindeutig eine „Normalverteilung 2. Art" im Sinne von *Gebelein* und *Heite* vor. Dabei ist grundsätzlich zu unterscheiden zwischen Medianwert — in unserem Falle diejenige Konzentration, die ausreicht, eben 50% der Stämme abzutöten — und dem Mittelwert oder sog. „Schwerpunkt". Nur bei einer idealen *Gauß*schen Verteilung fällt Medianwert und Mittelwert zusammen. Je schiefer jedoch die *Gauß*sche Glockenkurve ist, um so weiter rückt der Mittelwert — auch bei Vergleich von Glockenkurven mit gleichen Medianwerten — zu höheren Abszissenwerten hin.

Allgemeines zur Medianwertbestimmung: Seine Ermittlung erfolgt graphisch. Es werden auf Wahrscheinlichkeitspapier mit logarithmischer Abszissenskala die steigenden Konzentrationen auf die Abszisse, die bis zur jeweiligen Konzentration total gehemmten Stämme (in %) auf die Ordinate aufgetragen. Es ergibt sich eine Gerade. Man entnimmt dieser Zeichnung den Medianwert M als Abszisse des Kreuzungspunktes dieser Geraden mit der Waagrechten bei 50% (s. Abb. 3).

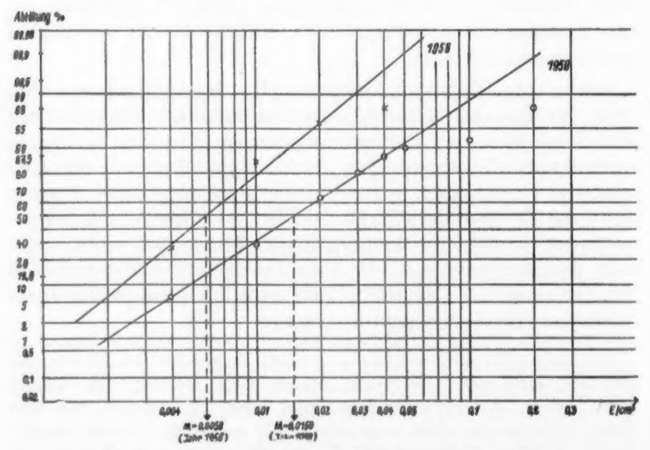


Abb. 3: Verteilung im Wahrscheinlichkeitsnetz (1956 u. 1958).

Das für weitere Berechnungen erforderliche Produkt $c \cdot s$ ist maßgeblich für die Steilheit der die Summenlinie darstellenden Geraden. Wird auf obiger Zeichnung eine bestimmte Ordinatendifferenz abgegriffen und ist x_1 die Anfangs- und x_2 die Endabszisse des herausgeschnittenen Geradenstückes, so gilt:

$$c \cdot s = \text{const.} \log. \frac{x_2}{x_1}$$

Die Konstante nimmt den Wert 1 an, wenn x_1 bei 12,5% und x_2 bei 87,5% abgegriffen und mit dekadischen Logarithmen gerechnet wird. Es ist dann $c \cdot s = \log. \frac{x_2}{x_1}$. Die Ergebnisse der Median-, Mittel- und Streuwerte-Berechnung finden sich in Tab. 3.

Tab. 3: Median-Mittel- und Streuwerte unserer Ergebnisse*)

	Formel	Jahr 1956	Jahr 1958
Medianwert	Aus Abb. 3	0,0058 E/cm³	0,0150 E/cm³
Mittelwert	$\bar{\alpha} = \bar{M} \sqrt{\lambda}$	0,0074 E/cm³	0,0218 E/cm³
Streuung	$\sigma = \bar{\alpha} \sqrt{\lambda - 1}$	0,00588 E/cm³	0,0229 E/cm³

*) Mit Hilfe der Tabelle 15 (Kennzahlen der Normalverteilung 2. Art nach Gebelein und Heite, 1951).

Zusammenfassung der Ergebnisse: Aus den in Tabelle 1 zusammengestellten Ergebnissen der 52 im 1. Halbjahr 1956 gegenüber Penicillin getesteten Gc.-Stämmen ist zu entnehmen, daß 57% der Stämme bei einer Penicillinkonzentration von 0,01 E/ccm eine totale Hemmung erfuhren; bei 0,02 E/ccm waren es 12%, bei 0,04 E/ccm und bei 0,1 E/ccm nur mehr 2%. Nur einer von den ingesamt 52 getesteten Stämmen wurde also erst bei einer Konzentration von 0,1 E/ccm total gehemmt. Für das erste Halbjahr 1956 ergibt sich entsprechend den oben ausgeführten Berechnungen ein Medianwert von 0,0058 E/ccm, ein Mittelwert von 0,0074 E/ccm.

Die Zusammenstellung der Tabelle 2 zeigt, daß im zweiten Halbjahr 1958, also zweieinhalb Jahre später, von den 51 getesteten Stämmen nur mehr 23% bei der Penicillinkonzentration von 0,01 E/ccm total gehemmt wurden, bei 0,02 E/ccm jedoch 35%, bei 0,04 E/ccm 6% und bei 0,1 E/ccm ebenfalls 2%. Bemerkenswert ist, daß nunmehr 3 Stämme erst bei 0,2 E/ccm und 1 Stamm sogar erst bei 0,3 E/ccm eine totale Hemmung zeigten. Der errechnete Medianwert war für das 2. Halbjahr 1958 0,0150 E/ccm, der Mittelwert 0,0218 E/ccm. Fanden sich bei der niedrigsten Konzentration von 0,004 E/ccm 1956 noch 27% der Stämme, so konnten 1958 nur mehr 6% festgestellt werden.

Diskussion der Ergebnisse: Die Abbildungen, insbesondere 2 und 3, zeigen am deutlichsten, daß die statistisch errechnete In-vitro-Empfindlichkeit der Gonokokken, gemessen an den zwei Kollektiven des ersten Halbjahrs 1956 und des zweiten Halbjahres 1958, signifikant (Zufallsgrenze = 3,097, Q = 4,39 [berechnet nach *Gebelein und Heite* — 1951, S. 143]) abgenommen hat. Wurde im Mittel 1956 bei 0,0058 E/ccm eine totale Hemmung erzielt, so konnte 1958 im Mittel erst bei 0,0150 E/ccm eine totale Hemmung der Gc.-Stämme festgestellt werden. Dabei ist von besonderer Bedeutung die Tatsache, daß die im ersten Kollektiv als oberste Wachstumsgrenze festgestellte Einheitenzahl von 0,1 E/ccm (einmal gefunden) im zweiten Kollektiv erheblich überschritten wurde. Drei Gc.-Stämme wurden erst bei 0,2 E/ccm und ein Stamm erst bei 0,3 E/ccm total in ihrem Wachstum gehemmt. Das zweite Kollektiv ist also gegenüber dem ersten, wie aus Abbildung 3 zu entnehmen ist, mehr oder minder parallel über der Abszisse verschoben, d. h. das Streuungsmaß des zweiten Kollektivs ist größer geworden. *Schreus, Schümmer und Mitarb.* konnten ebenfalls eine deutliche Abnahme der Empfindlichkeit der Gc. gegenüber Penicillin in vitro feststellen. Sie fanden bei drei Kollektiven (je 100 Gc.-Stämme) einen Medianwert in den Jahren 1949/50 von 0,0135 E/ccm, 1950/51 von 0,0178 E/ccm und 1952 von 0,0201 E/ccm. Im Gegensatz zu uns zeigten diese bei der statistischen Auswertung im Wahrscheinlichkeitsnetz, da die obere Hemmgrenze von 0,128 E/ccm bei keinem der drei Kollektive überschritten worden ist, jedoch keine Parallelverschiebung, sondern lediglich eine Steilerstellung der Geraden des zweiten und dritten Kollektivs gegenüber derjenigen des ersten und eine Drehung über dem Abszissenwert von 0,128 E/ccm.

An dieser Stelle sei allerdings vermerkt, daß die Werte von *Schreus* und *Schümmer u. Mitarb.* ebenso wie die z. B. von *Granits-Thurner* u. a. infolge der unterschiedlichen Methode deshalb nicht ohne weiteres mit unseren verglichen werden können, weil die Testungen dort auf festen, bei uns (u. a. auch bei *Meads u. Mitarb., Storck u. Mitarb.)* im flüssigen Nährmedium erfolgte, in welchem die Empfindlichkeit eine größere ist. Um so bedeutungsvoller sind deshalb auch die von uns erhaltenen Werte von 0,1, 0,2 und insbesondere 0,3 E/ccm.

Im ersten Halbjahr 1956 wurde nur einmal ein Wert von 0,1 E/ccm, im zweiten Halbjahr 1958 einmal 0,1 E/ccm, dreimal 0,2 E/ccm und einmal 0,3 E/ccm als bislang in der Literatur noch nicht verzeichnete Grenzkonzentration festgestellt. Es handelte sich um einen weiblichen und fünf männliche Patienten. Die Patientin, bei der eine Penicillinempfindlichkeit von 0,2 E/ccm erhoben wurde, war nach einer Injektion von 600 000 E Penicillin negativ, vier Männer (Empfindlichkeit 0,1, 0,1, 0,2, 0,3 E/ccm) nach einer Injektion von 400 000 E Penicillin negativ. Nur bei einem männlichen Patienten (T. M. 22 Jahre), bei dem eine Grenzkonzentration von 0,2 E/ccm festgestellt worden war, fanden sich nach 600 000 E N-Pc „ol." kulturell noch Gc., die wiederum eine Empfindlichkeit von 0,2 E/ccm zeigten. Nachdem auch Erythromycin keine Erscheinungsfreiheit brachte, wurde mit Tetracyclin eine Abheilung erzielt, obwohl — dies kann mit ziemlicher Sicherheit angenommen werden — durch wiederholte Penicillingaben auch hier eine Abheilung hätte erzielt werden können.

Schreus, Schümmer u. Mitarb. nehmen auf Grund der Berechnungsergebnisse im Wahrscheinlichkeitsnetz an, daß eine Auslese eingetreten bzw. im Gange sei, d. h. daß die empfindlichen Stämme relativ abnehmen. Der therapeutische Index müsse sich dadurch zunächst aber nicht merkbar verschlechtern. Für diese Annahme sprechen auch unsere Befunde. Darüber hinaus konnten wir allerdings, nunmehr sechs Jahre nach den Untersuchungen von *Schreus u. Mitarb.*, noch feststellen, daß es sich nicht nur um eine Selektion im Sinne einer Ausmerzung der empfindlichsten Stämme handelt, sondern daß die Empfindlichkeitsabnahme offenbar auch auf eine, wenn auch sehr langsame, über Jahre sich erstreckende Gewöhnung der Gc. an Penicillin in vivo zurückzuführen sein muß. Wie diese Entwicklung weitergeht, in welchem Maße und in welchem Zeitraum, ist naturgemäß nicht zu übersehen. Soviel kann allerdings gesagt werden, daß von einer absoluten Penicillinresistenz nicht gesprochen werden kann und daß bei den vorerst nur relativ selten zu beobachtenden sog. Penicillinrezidiven offenbar ein höherer Prozentsatz weniger empfindlicher Stämme festgestellt werden kann. Über weitere diesbezügliche Untersuchungen soll zu einem späteren Zeitpunkt berichtet werden.

Zusammenfassende Schlußfolgerung: Als Konsequenzen ergeben sich vorerst aus den festgestellten Ergebnissen:

1. Es besteht kein Zweifel darüber, daß eine, wenn auch sehr langsame und über Jahre sich erstreckende Abnahme der Empfindlichkeit der Gonokokken zu verzeichnen ist.

2. Eine echte Penicillinresistenz der Gonokokken liegt nicht vor. Sog. penicillinresistente Gonorrhöen oder Penicillinversager beruhen auf Fehldiagnosen („Pseudogonokokken"), Reinfektionen, ungenügender Penicillindosierung, Folgen pathologisch-anatomischer, am Ort der Infektion einen genügend hohen Antibiotikaspiegel verhindernden Besonderheiten, gleichzeitiger Anwesenheit massiver penicillinasebildender Bakterien.

3. Es besteht vorerst noch kein Grund, die für die akute unkomplizierte Gonorrhöe allgemein übliche Dosierung (beim Manne einmal 400 000 E Depotpenicillin, bei der Frau dreimal

400 000 E Depotpenicillin an drei aufeinanderfolgenden Tagen *(Marchionini-Röckl)* zu erhöhen.

4. Es ist jedoch damit zu rechnen, daß in seltenen Fällen vorzugsweise beim Manne nach der einmaligen Gabe von 400 000 E bei den Kontrolluntersuchungen noch einwandfrei (Kultur!) Gonokokken nachgewiesen werden können (Ausschluß einer Reinfektion!). In diesen Fällen genügt es, mehrere Tage hindurch in erhöhter Dosierung Penicillin zu verabreichen. Es ist nicht notwendig, auf ein anderes Antibiotikum auszuweichen.

5. Die orale Penicillin-Therapie ist in Anbetracht der Gefahr einer kritiklosen Selbstbehandlung (und ganz besonders aus Gründen der prophylaktischen Anwendung) entschieden abzulehnen. Eine am Ort der Infektion unterschwellige Penicillinkonzentration, hervorgerufen entweder durch eine ungenügende Dosierung oder unregelmäßige Einnahme, wird über den Weg einer Gewöhnung und Selektion die Empfindlichkeitsabnahme der Gonokokken beschleunigen.

Schrifttum: Cohn, A., Grundstein, J., Goldberg, R. and Crane, J.: Amer. J. Syph., 33 (1949), S. 86. — Cohn, A. and Seijo, J. H.: J. Amer. Med. Assoc., 124 (1944), S. 1125. — Fischer, A.: Praxis (Bern) (1946), S. 217, 231. — Gartmann, H. u. Knapp, A.: Dermat. Wschr., 130 (1954), S. 833. — Gebelein, H. und Heite, H.-J.: Statistische Urteilsbildung. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1951). — Gocke, T. M., Wilcox, C. and Finland, M.: Amer. J. Syph., 34 (1950), S. 265. — Granits-Thurner, J.: Hautarzt, 9 (1958), S. 414. — Hämel, J.: Med. Klin., 50, 24 (1955). — Hussels, F. u. Runge, W.: Arch. Derm. Syph. (Berl.), 186 (1948), S. 208. — Johnston, J.: Amer. J. Syph., 35 (1951), 1. — Kimmig, J.: Klin. Wschr., (1943), 2, 31; Arch. Derm. Syph. (Berl.), 191 (1949), S. 231. — Love , B. D. and Finland, M.: A.M.A. intern. Med., 95 (1955), S. 66. — Marchionini, A, und Röckl, H.: Münch. med. Wschr., 99 (1957), S. 173. — Meads, M., Ory, E. M., Wilcox, C. and Finland, M.: J. Labor. Clin. Med., 30 (1945), S. 725. — Meyer-Rohn, J.: Hautarzt, 9 (1958), S. 81. — Mülhens, K. und Wüsthoff, K.: Dtsch. Gesundh.-Wesen, 2 (1947), S. 666. — Schreus, H. Th., Schümmer, H. u. Mitarb.: Z. Haut- u. Geschl.-Kr., 11 (1951), S. 229; 14 (1953), S. 373. — Schuermann, H.: Dtsch. med Wschr. (1947), S. 353; Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr., 74 (1950), 11; Münch. med. Wschr. (1951), S. 1153. — Schümmer, H. und Hubbes, A.: Hautarzt, 2 (1951), S. 500. — Storck, H., Rinderknecht, P. und Fries, K.: Dermatologica, 99 (1949), S. 305.

Anschr. d. Verf.: Priv.-Doz. Dr. H. Röckl, Dermat. Univ.-Klinik, München, Frauenlobstr. 9.

DK 616.981.23 : 615.779.932

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Freiburg i. B. (Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. *L. Heilmeyer*)
Abteilung für klinische Psychotherapie innerer Krankheiten, Landhaus Umkirch bei Freiburg.

Die Bedeutung der Suggestivtherapie innerer Krankheiten*)

von GUNTER CLAUSER

Zusammenfassung: Der Indikationsbereich für die Suggestivtherapie innerer Krankheiten läßt sich wie folgt abgrenzen:

Alle akuten Krankheitsbilder oder akuten Verschlimmerungen, die vorwiegend auf äußere Umweltreize zurückzuführen sind und mit der Tendenz zur Selbsthilfe — und dementsprechend großer Bereitschaft sich helfen zu lassen — einhergehen. Der Suggestiv-Effekt ist um so eindeutiger, je stärker das Krankheitserlebnis, je vieldeutiger die Symptomatik und je unspezifischer dementsprechend die Möglichkeiten der Hilfe sind. Wir können diese Erkenntnisse in einer Tabelle zusammenfassen:

Wirksamkeit der Suggestion bei internen Störungen

Effekt	Art der Störung					
Groß	akut	reaktiv	Tendenz zur Selbsthilfe	Vieldeutige Thematik	Unspezifische Therapie	Starkes Krankh.-Erlebnis
mittel	↕	↕	↕	↕	↕	↕
gering	chronisch	endogen	Erwartg. v. Fremdkorrektur	Eindeutige Thematik	Spezifische Therapie	Geringes Krankh.-Erlebnis

Summary: The field of indications for suggestive therapy of internal diseases can be outlined as follows:

All acute clinical pictures or acute deteriorations which are predominantly due to environmental stimuli and which are accompanied by the tendency to self-help—and correspondingly with great readiness to be helped. The effect of suggestion is the clearer the stronger the experience of the diseases, the more ambiguous the symptoms and the more inspecific therefore are the possibilities of help. These experiences can be summarized in a table:

Effectiveness of suggestion in cases of internal disorders

effect	type of disorder					
great	acute	reactive	tendency to self-help	ambiguous thematics	inspecific therapy	violent experience of disease
middle	↕	↕	↕	↕	↕	↕
slight	chronic	endogenous	expectation of correction by foreign influence	unequivocal thematics	specific therapy	faint experience of disease.

Résumé: On peut délimiter comme suit les indications pour la thérapie suggestive des maladies internes:

Tous les aspects cliniques aigus ou aggravations aigues dus principalement aux excitations du milieu extérieur et s'accompagnant de la tendance à engager ses propres moyens de guérison — et par conséquent manifestant une grande disposition à se guérir. L'effet de suggestion obtenu est d'autant plus net que l'engramme de la maladie est plus marqué, que les symptômes sont plus équivoques et que, par conséquent, les possibilités d'assistance médicale sont moins spécifiques. Nous pouvons résumer ces résultats dans le tableau suivant:

Efficacité de la suggestion dans le cas des troubles internes

Effet	Nature du trouble					
grand	aigu	réactif	tendance à engager ses propres moyens de guérison	Thématique équivoque	Thérapie non spécifique	Endogramme très marqué
moyen	↕	↕	↕	↕	↕	↕
faible	chronique	endogène	attente d'un appui venant du dehors	Thématique claire	Thérapie spécifique	Endogramme faible

*) Prof. Dr. med. Dr. h. c. Heilmeyer zum 60. Geburtstag.

Die interne Medizin bietet dem klinisch tätigen Psychotherapeuten besondere Arbeitsbedingungen. Sie erfordern eine eigene Arbeitsweise sowohl im therapeutischen Vorgehen als auch in der Forschung. Wer in einer inneren Klinik psychotherapeutisch erfolgreich sein will, muß die medizinisch-psychologischen Erkenntnisse an die Besonderheit der Situation anpassen.

Der Fachpsychotherapeut nervenärztlicher oder analytischer Herkunft versucht neurotische Störungen aus der Persönlichkeitsstruktur zu verstehen und zu beeinflussen. Für beides benötigt er viel Zeit. Es ist erforderlich, die frühe Kindheit zu analysieren, Träume zu interpretieren und unter Umständen die bildhafte Gestaltung in die Therapie einzubeziehen. Erst verhältnismäßig spät fällt bei dieser Arbeitsweise gelegentlich das Symptom wie eine reife Frucht vom Baume der Erkenntnis.

Auch die **aktiv-klinische Psychotherapie** versucht — ob die Analytiker es glauben oder nicht — die Persönlichkeitsstruktur des Patienten zu verstehen. Sie beschreitet dabei aber einen anderen Weg. Die Analytiker arbeiten sich von der Wurzel der Persönlichkeit über den Stamm in das feinste Gezweig ihrer Verhaltensweise vor. Der aktiv-klinische Psychotherapeut beschreitet den Weg vom Ast über den Stamm zur Wurzel und letzteres nur, wenn es notwendig ist. Erstes Gebot für sein Handeln ist der Griff nach dem Symptom. Er schwingt sich mutig auf den ersten besten Ast, den er zu fassen bekommt, und versucht den Baum, auf dem er nun sitzt, von hier aus zu betrachten und zu verstehen. Die Betten- und die Zeitnot sowie ein ungeduldiger Chef sind ihm dabei gute Lehrmeister in der Klinik. Er muß den Versuch unternehmen, aus der Not der zeitlichen Bedrängnis eine Tugend zu machen. Der Kliniker muß sich notgedrungen mit dem Symptom beschäftigen. Das heißt aber nicht, daß er eine ausschließlich symptomatische Therapie betreiben würde. Der Ausdruckswert der Symptome vermittelt ihm oft das Verständnis der Konfliktsituation, und er sieht sich der Notwendigkeit gegenüber, die Organsprache kennenzulernen. Ihre Symbolbezogenheit macht analytische Kenntnisse für die aktivklinische Psychotherapie unentbehrlich. Eine Trennung in sogenannte große und kleine Psychotherapie kann hier, zumindest was die Methodik anbelangt, nicht aufrechterhalten werden. So sehr sich die aktivklinische Psychotherapie der Tiefenpsychologie verpflichtet fühlt, so wenig kann sie der Suggestivbehandlung entbehren. Dabei hat sich aus der Erfahrung heraus gezeigt, daß es ganz bestimmte akute Fälle sind, die ihr besonders gut zugänglich sind. Hier wird die aktive Arbeitsweise der klinischen Psychotherapie verständlich. Einen Patienten im Status asthmaticus, bei dem alle möglichen Medikamente versagt haben, kann man nicht analytisch angehen. Man muß ihn aus der akuten Situation der Lebensbedrohung zunächst einmal herausholen, um zu ihm einen ersten Kontakt zu finden.

In der Klinik ist es nun häufig so, daß der Internist die Psychotherapierbarkeit gleichsetzt mit „suggestiv-beeinflußbar". Das ist sicherlich falsch. Wer aber über diesen Irrtum lächelt, hält unter Umständen einen Kollegen ab, sich für die Psychotherapie zu interessieren. Wem die „Psychologisierung des Arztes" am Herzen liegt, muß darauf eingehen. Dabei begegnet er der dauernden Frage: Welche Krankheiten sind suggestiv beeinflußbar und welche nicht? Überwinden wir unsere Vorurteile, und versuchen wir, der Not und der Situation gehorchend, die Beantwortung dieser Frage!

In den klassischen Lehrbüchern der **Hypnose** finden wir über die Indikationen somatischer Symptome so gut wie nichts. Z. B. in den älteren Lehrbüchern von *Platau, G.:* Kursus der Psychotherapie und des Hypnotismus, 1920, sowie in:

Forel, A.: Der Hypnotismus. 12. Auflage, Enke 1923.
Löwenfeld, L.: Hypnotismus und Medizin. Bergmann 1922.
Moll, A.: Der Hypnotismus. 5. Auflage, Kornfeld 1924.
Stokvis, B.: Hypnose in der ärztlichen Praxis. Karger 1955.

Die Indikation des hypnotischen Vorgehens wird überall nach der Struktur der Persönlichkeit gestellt. Wie das im einzelnen aussieht, erfährt man kaum. Man hört aber um so mehr, wie mir scheint, überlieferte Ansichten über die Kontraindikation. In jedem Lehrbuch steht geschrieben, daß Vorsicht mit Hysterischen geboten sei und daß erregte Schwachsinnige schlecht beeinflußbar seien. Der Unwissenheit hypnotischer Lehrbücher über die Indikation bei internistischen Krankheitsbildern steht aber die interne Erfahrung gegenüber. Sie besagt, daß besonders bei Schmerzen aller Art, besonders denjenigen während und nach Operationen sowie während der Geburt, die Hypnose besonders wirksam ist. Auch viele quälende Gewohnheiten sind gut beeinflußbar. Vor allen anderen sprechen vegetative Anfallsleiden an sowie das Erbrechen und die Colitis ulcerosa.

Sind diese Erfahrungen experimentell zu belegen?

Die Behandlung mit Plazebos stellt einen Teil der Suggestivtherapie dar. Wenn wir im folgenden versuchen, an Hand unserer **Plazeboexperimente*)** einen klinischen Beitrag zu obengestellter Frage zu geben, hoffen wir nicht als Plazebotherapeuten etikettiert zu werden.

Versucht man nämlich, ein medizinisch-psychologisches Problem experimentell zu klären, dann kommt man sofort in den Ruf, nur dies und nichts anderes zu tun. Wenn aber von anderer Seite eine Arbeit über Blutdruck und Sedaraupin erscheint, kommt niemand auf den Gedanken, daß in der betreffenden Klinik nur Sedaraupin verordnet oder gar nur Blutdruck gemessen wird.

Sicher ist, daß bei der Behandlung mit Plazebos die Persönlichkeit des Arztes zurücktritt. Plazebo heißt: „ich werde gefallen". Die Plazebotherapie ist eine Form der Autosuggestion. Sie bedeutet nicht dasselbe wie die Therapie mit Falsum-Tabletten, die bereits der alten deutschen Klinik bekannt war.

Die „Scheintablette" oder das „Leermedikament" ist lediglich das Vehikel einer larvierten Suggestion. Das Plazebo spricht den Patienten schon auf Grund seines Aussehens an und erzeugt in ihm heilsame Vorstellungen.

In der Plazeboforschung der vergangenen Jahre trat ähnlich wie in der Hypnoseforschung zunächst die Frage nach dem Symptom auf. Die Amerikaner gaben bekannt, daß pauschal 35% aller Patienten einer Plazebotherapie zugänglich seien. Sie unterschieden Patienten, die besonders gut, und solche, die besonders schlecht auf Scheinmedikamente reagieren. Die positiven nannten sie Plazeboreaktoren.

Wir bezweifelten die Richtigkeit einer solchen pauschalen Behandlung des Problems. Wir machten die Beobachtung, daß bestimmte Symptome eine ganz bestimmte, voneinander verschiedene Plazeboquote besitzen. Wir gingen deshalb bei unseren Experimenten zunächst so vor, daß wir allen Patienten, gleichgültig, an welcher Krankheit sie litten, zunächst Plazebos gaben. Natürlich wurden die notwendigen Vorsichtsmaßnahmen dabei stets beachtet. Wir waren erstaunt, wie viele bisher für unbeeinflußbar gehaltene Symptome darauf ansprachen. Wir waren aber ebenso erstaunt darüber, daß eine Reihe von Symptomen, die man auf Grund der bisherigen Vorstellungen als besonders geeignet betrachten mußte, keinerlei Effekt im Plazeboexperiment zeigten.

Es tauchte die Frage auf: **„Was wirkt bei der Plazebotherapie?"**

Zweifellos werden bewußte und unbewußte Vorstellungen durch: 1. Erfahrungen, 2. Erwartungen und 3. Sinneswahrnehmungen genährt und drängen zur Verwirklichung. Wir haben hier den Tatbestand des idiomotorischen Grundgesetzes vor uns, über den wir anderenorts ausführlich berichtet haben**).

*) Zusammenfassende Literatur bei G. Clauser und H. Klein: Münch. med. Wschr., 99 (1957), S. 896.

**) Dtsch. med. Wschr., 81 (1956), 11, S. 370—376.

Im folgenden sollen unsere eben erwähnten Behauptungen durch klinische Erfahrungen belegt werden.

Die psychische Komponente wirkt oft bei der Therapie bis tief in einen somatischen Krankheitsprozeß hinein. Dies zeigt folgendes Beispiel:

Eine 42j. Patientin mit einer thyreopriven Tetanie kam in unsere Behandlung. Neben den tetanischen Symptomen bestanden schwerste Zwangsvorstellungen, die als Folge der organischen Wesensveränderungen im Rahmen des endokrinen Psychosyndroms***) verstanden werden mußten.

Die Patientin kannte die Wirkung des AT 10. Mit Scheinmedikamenten war sie bis zu einem Blutkalziumspiegel von 4,2 mg% anfallsfrei zu halten. Früher traten aber bereits um 8 mg% tetanische Anfälle auf, die mit echtem AT 10 sicher zu kupieren waren.

In vielen Fällen von fälschlicherweise diagnostizierter Nebennierenrindeninsuffizienz konnten wir durch Plazebogaben nachweisen, daß nicht dem Cortison beziehungsweise dem ACTH die Besserung zuzuschreiben war, die früher erzielt wurde, sondern dem Glauben des Patienten an das Medikament und an den verordnenden Arzt. Dasselbe gilt für viele andere Symptome, die heute in einer unverhältnismäßig starken Zunahme begriffen sind.

Erwartungen und Vorstellungen beeinflussen die Therapie oft erheblich. So behandelten wir eine große Reihe von Fettsuchtpatienten mit sogenannten Quellkapseln, in denen aber keinerlei Quellmittel vorhanden waren. Allein durch die Vorstellung „Das Mittel quillt, mein Magen wird voll", konnten 50% der Patienten auch über längere Zeit zu einer befriedigenden Gewichtsabnahme geführt werden.

Dasselbe gelang *J. H. Schultz* (persönl. Mitt.) mit Hilfe der formelhaften Vorstellung im autogenen Training: „Ich bin satt."

Die Bedeutung von Erwartungen und unbewußten Vorstellungen konnten wir besonders bei unseren Studien über die **Bedeutung der Darreichungsform der Medikamente** aufzeigen. Bei den Schlafstörungen konnten wir statistisch signifikant nachweisen, daß ein Unterschied im Plazeboexperiment zwischen den einzelnen Verordnungsformen besteht.

Es waren wirksam: Tabletten in 49%,
Schlaftrunk in 71%,
Schlafkapseln in schillernden Farben in 81% der untersuchten Fälle.

Eine weitere Bedeutung kommt der unbewußten Erwartung und der Einstellung auf den Wirkungseintritt zu.

So konnten wir viele Patienten mit neurotetanischen Anfällen mit Injektionen von Kalzium behandeln und in kurzer Zeit die Symptome beseitigen. Daraufhin versuchten wir andere Medikamente zu geben, bei denen ähnlich dem Kalzium eine Wärmeempfindung auftritt. Wir behandelten den tetanischen Anfall mit Ronicol, Niconacid, Kobaltinjektionen, aber auch mit Medikamenten wie Decholin und mit Vitaminen, die eine Geschmacksempfindung auf der Zunge kurz nach der Injektion hervorrufen. Der Erfolg war sehr gut. Der Anfall konnte in dem Augenblick kupiert werden, in dem die Empfindung der Wärme in der Welt des Patienten die Vorstellung auslöste, daß die Hilfe eingetreten ist. Ebenso gut wie die tetanischen Anfälle sprachen auch alle anderen Anfallsleiden, wie Tachykardie, paroxysmale Aerophagie, Asthmaanfälle und anderes an.

Vor gut einem Jahr wurde in Karlsruhe anläßlich der Therapiewoche über die Plazeboprobleme diskutiert. Damals wurde von allen Seiten die Ansicht vertreten, daß Plazebos besonders bei funktionellen und psychogenen Krankheitsbildern Wirkungen zeigten, bei organisch bedingten dagegen nicht. Wir haben damals als einzige dieser Ansicht widersprochen. Wir haben behauptet, daß sich die **Symptombeseitigung** durch Plazebos ohne Rücksicht auf die Ätiologie auf psychogene und organisch bedingte Krankheitsbilder in gleicher Weise erstreckt. Der allgemeinen Ansicht der Diskussion zufolge wäre aber die Suggestivtherapie den funktionellen und den psychogenen Störungen vorzubehalten. Das hieße ein Reservat für das zu schaffen, was man als „vegetative Dystonie" bezeichnet, ohne zu wissen, was sich dahinter verbirgt.

***) Vgl. Bleuler, M.: Endokrinologische Psychiatrie (1954).

Gegen diese allgemeine Ansicht sprechen aber zwei Beobachtungen:

1. Wir konnten damals eine Patientin vorweisen*), die wir über ein halbes Jahr, und zwar bis zu ihrem Tode beobachtet hatten. Sie litt an **Schmerzen,** die zweifellos die Folge eines metastasierenden Rektumkarzinoms waren. Während der gesamten Beobachtungszeit wirkten Plazebos genau so gut wie wirkliche Alkaloidpräparate. Es handelte sich also um einen Fall, bei dem Plazeboerfolge über einen längeren Zeitraum bei sicher organisch bedingten Beschwerden erzielt werden konnten.

2. Bei der **Obstipation** handelt es sich um ein Symptom, bei dem situative Momente äußerst häufig gefunden werden. Demzufolge war zu vermuten, daß auch hier ein hoher Plazeboerfolg besteht, zumal die Obstipation zu den Beschwerden gerechnet wird, die auch im Rahmen einer sogenannten vegetativen Dystonie auftreten. Klinische Untersuchungen haben gezeigt, daß bei der Verstopfung die Plazeboquote unter 10% liegt, d. h. im Bereich des Zufalls**).

Aus diesen Beobachtungen ist mit großer Wahrscheinlichkeit zu schließen, daß die Karlsruher funktionelle (psychogene) Plazeboformel nicht stimmt.

Bei der Suche nach einer besseren Erklärung stießen wir erneut auf die verschiedenen Plazeboquoten bei den verschiedensten Krankheitsbildern. Nach einer Zusammenstellung der Weltliteratur und nach unseren eigenen Erfahrungen sieht die Tabelle der Plazebo-Wirkung bei verschiedenen Symptomen wie folgt aus:

Schlafstörungen	65% (49-81%)	Asthma bronchiale und Angina pectoris	35%
Kinetosen	58%	Hypertonie	30%
Schmerzzustände	52%	Spannungs- und Angstzustände	30%
Husten	40%	Obstipation	10%
Pauschalwert aus der amerikanischen Literatur	35%		

Wir versuchten nun zwei in dieser Tabelle sehr weit auseinanderliegende Symptome, nämlich die Schlafstörungen und die Obstipation, einer genaueren Analyse zuzuführen. Die folgenden Tabellen zeigen die Ergebnisse von 210 befragten unausgewählten Personen über den Schlaf und von 145 über die Obstipation.

1. Vorkommen

Auftreten des Symptoms	von 210 Befragten*) schlafgestört	von 145 Befragten**) obstipiert
ständig	5%	26%
gelegentlich	55%	30%
nie	45%	54%

*) Sigrid Schwarzburg: Dissert. Freiburg 1958.
**) Erdmute Stalmann: Dissert. Freiburg 1958.

Aus dieser Tabelle ist zu ersehen, daß in 26% unter der Normalbevölkerung Obstipation vorkommt, und zwar als ständiges Symptom. Schlafstörungen treten in der Mehrzahl der Fälle nur gelegentlich auf, und zwar in 55%. Da Schlafstörungen (vgl. Plazebowertigkeit) weit besser ansprechen als Obstipation, wäre hieraus zu vermuten, daß die Plazebos um so besser wirken, je *akuter* die Störung, um so schlechter, je *chronischer* sie ist.

*) Die Therapiewoche, 7 (1956), H. 3.
**) Med. Klin., 52 (1957), S. 1071.

2. Vermutete Ursachen

Schlafstörung		Obstipation	
Äußere Reize	38%	Ernährung	50%
Aufregung, Sorge	42%	Bewegung, Temperament	22%
Körperl. Mißempfinden	14%	Stuhldrangvernachlässig.	10%
Genußgifte	12%	Veranlagung	10%
		Seelische Ursachen	8%

Bei der Schlafstörung dominieren Reize aus der äußeren, bei der Obstipation solche aus der inneren Umwelt des Menschen. Aus der Zusammenstellung der Plazebowertigkeit geht hervor, daß die Symptome mit hoher Erfolgsquote ebenfalls mehr reaktiver, die mit niederer Quote mehr endogener Natur sind. Hieraus ist ersichtlich, daß Plazebos um so besser wirken, je mehr *reaktive* Momente bei der Verursachung eines Symptoms mitspielen, und um so schlechter, je mehr das Symptom *endogen* fixiert ist.

3. Selbsthilfe und Arznei

Schlafstörung		Obstipation
nichts unternommen	25%	0%
Hausmittel	22%	30%
Psych. Hygiene	48%	70% = 75% Medik.
Medikament	5%	25% Arzt u. Apoth.

Es ist erstaunlich, daß über 1/4 der schlafgestörten Patienten praktisch nichts gegen das Symptom unternehmen. Gut 3/4 wenden leichtere Hausmittel an oder treiben Psychohygiene. Bei der Obstipation verlassen sich fast 3/4 auf das Medikament, den Arzt oder den Apotheker und nur 30% greifen zu Hausmitteln, während überhaupt niemand auf den Gedanken kommt, nichts dagegen zu tun. Aus dieser Tabelle ist der Schluß berechtigt, daß Plazebos um so besser wirken, je mehr eine Tendenz zur *Selbsthilfe* besteht, und um so schlechter, je mehr sich der Patient auf eine *Fremdkorrektur* durch das Medikament oder durch den Arzt verläßt.

Interessante Ergebnisse erhielten wir bei einer im Augenblick noch in Gang befindlichen **psychologischen Analyse**, die *Enke* in Zusammenarbeit mit dem psychologischen Institut (Dir. Prof. Dr. phil. *Heiß*) durchführt.

Bei Schlafgestörten und bei Obstipierten fand sich strukturdynamisch keine Spezifität. Dagegen wurde durch eine testpsychologische Untersuchung, über die andernorts ausführlich und abschließend berichtet wird, folgendes über die Motivierung festgestellt:

4. Motive

Schlaf	Obstipation
Einsamkeit, Verlassenheit, Resignation, Gewissensprobleme, Erlebnisqualität stark (Leid) Symptomthematik vieldeutig (unspez. Hilfe)	Retentive Tendenzen Sauberkeitsprobleme Erlebnisqualität gering Symptomthematik eindeutig (spez. Hilfe)
Zentrale Strukturen berührt Suche nach Hilfsbereitschaft	Äußerlich übermäßig verstandesmäßig kontrolliert. Willensmäß. Überbau, nicht neurotische Gehemmtheit.

Beim Vergleich von Schlafstörung und Obstipation ist hieraus zu ersehen, daß Plazebos um so besser wirken, je *vieldeutiger* die Symptomatik ist. Die Hilfe ist hier *unspezifisch*. Sie wirken um so schlechter, je *eindeutiger* die Symptomthematik ist, da eine *spezifische* Hilfe erwartet wird. Noch entscheidender ist aber die Erkenntnis, daß die bessere Plazebowirksamkeit dort besteht, wo das größere Leid vorliegt und wo die Erwartung einer Hilfe unspezifisch ist.

Der Homo patiens und der Leidenswert seiner Krankheit werden selbst wieder zum Maßstab der Suggestivtherapie. Wir verstehen jetzt, warum die Hypnosenbehandlung bei Operationen, Geburten und schmerzhaften Blutungen so große Hilfe leisten kann. Die Wirksamkeit der Suggestion hält sich nicht an funktionelle oder organische Faktoren an der Pathogenese. Ihr Kriterium ist die Not und das Leid des Patienten.

Wir sehen somit nicht nur, daß die uns aufgedrängte Fragestellung nach der symptomgerichteten Indikation der Suggestion sehr aufschlußreiche Ergebnisse zeitigen kann, sondern auch, daß es möglich ist, psychotherapeutische Erkenntnisse sinnvoll in die interne Medizin und den allgemein ärztlichen Alltag einzubauen.

Anschr. d. Verf.: Doz. Dr. med. G. Clauser, Med. Univ.-Klinik, Freiburg i. Br., Hugstetter Straße 55.

DK 616.1/.4 - 085.851.11

THERAPEUTISCHE MITTEILUNGEN

Aus der inneren Abteilung des Friedrich-Ebert-Krankenhauses Neumünster (Leit. Arzt: Prof. Dr. med. *M. Broglie)*

Die Behandlung stark glykosidempfindlicher Herzinsuffizienzen mit Lanatosid-C (Cetosanol)

von HANSJOCHEN BARFOD

Zusammenfassung: Es wird über die Behandlung von Herzinsuffizienzen mit dem Glykosid-C der Digitalis lanata in Form des Cetosanol berichtet. Es wurde besonders Patienten mit stark glykosidempfindlichen Insuffizienzen verabfolgt sowie in Fällen, wo Digitoxin nicht vertragen wurde. Die sichere Wirksamkeit bei peroraler Anwendung erleichtert wesentlich die Dauerbehandlung dieser Patienten nach klinischer Einstellung. Besonders hingewiesen wird auf die gute Verträglichkeit des Cetosanol, das überdies auch ohne Zusätze intravenös und intramuskulär injiziert werden kann.

Summary: Report is given on the treatment of cardiac insufficiency with glycoside-C of digitalis lanata in the form of cetosanol. It was administered chiefly in patients with cardiac insufficiency with severe glycoside sensitivity, as well as in cases where digitoxin was not tolerated. After clinical institution of this therapy the positive effect obtained by oral administration greatly facilitated the long-term treatment of these patients. Cetosanol can also be administered by intravenous and intramuscular injections without the addition of other medicaments.

Résumé: L'auteur présente un rapport sur le traitement des insuffisances cardiaques par le glycoside. Ce médicament fut administré à des malades souffrant d'insuffisances très sensibles aux glycosides ainsi que dans des cas où la digitoxine n'était pas tolérée. L'efficacité sûre de cetosanol quand il est administré par la voie buccale facilite beaucoup le traitement continu de ces malades après repérage clinique de la dose curative. L'auteur souligne tout particulièrement la bonne tolérance du cetosanol qui, de plus, peut être injecté sans adjuvants par voie intravéneuse ou intramusculaire.

Zur Behandlung der Herzinsuffizienz ist neben dem Digitoxin besonders in Deutschland nach Einführung durch *A. Fraenkel* das Strophanthin gebräuchlich. Dabei hat sich eine relativ strenge Trennung der Indikationen für Strophanthin auf der einen und Digitoxin auf der anderen Seite ergeben. Die Berechtigung einer Trennung der Herzinsuffizienzen in glykosidempfindliche und wenig glykosidempfindliche wurde in neuerer Zeit durch die eingehenden Studien von *Augsberger* wieder unterstrichen. Zu den glykosidempfindlichen Herzinsuffizienzen rechnen alle bradykarden und mit bestimmten intraventrikulären und atrioventrikulären Reizleitungsstörungen einhergehenden Formen, die Herzschwäche und das Herzversagen bei und nach Herzinfarkten und infolge Erhöhung des Widerstandes im kleinen Kreislauf sowie das akute Lungenödem. Hier wird das schnellwirkende und weniger kumulierende Glykosid der Strophanthuspflanze dem Digitoxin vorgezogen.

Im angelsächsischen und neuerdings auch im deutschen Schrifttum finden sich jedoch immer häufiger Mitteilungen über die Behandlung dieser Herzinsuffizienzen mit dem **Glykosid-C der Digitalis-lanata-Pflanze.** Bei der klinisch-pharmakologischen Prüfung dieses Glykosids fiel ein ähnlich rascher Wirkungseintritt wie beim Strophanthin auf, während die „Persistenzquote" höher lag als beim Strophanthin. Hieraus leitet sich seine Eignung sowohl zur Therapie „klassischer" Digitoxinfälle als auch zur Behandlung einer großen Anzahl sogenannter Strophanthinfälle ab.

Von besonderer Bedeutung erscheint uns dabei die Tatsache, daß dieses Glykosid im Gegensatz zum Strophanthin auch bei peroraler Darreichung eine sichere und konstante Wirkung entfaltet. Gerade in den letzten Jahren konnten wir beobachten, wieviel Schwierigkeiten die ambulante Weiterbehandlung der im Krankenhaus auf Strophanthin eingestellten Herzkranken bereitet. Für einen Teil der Patienten bedeutet das tägliche Zum-Arzt-Laufen-Müssen eine äußerst unerwünschte, zusätzliche Belastung. Hierher zählen besonders Patienten, die in relativ jungen Jahren einen Herzinfarkt erleiden und nach ihrer Wiedereingliederung in das Berufsleben zur Insuffizienz ihrer geschädigten Herzen neigen, weiterhin Patienten, die aus anderen Gründen bereits während des Berufsalters an einer glykosidempfindlichen Herzinsuffizienz erkranken. Andere Patienten scheuen die immer wieder erforderliche intravenöse Injektion und unterbrechen aus diesem Grunde von sich aus die notwendige Behandlung. Der dann oft gewählte Kompromiß der zwei bis drei Injektionen in der Woche führt infolge der geringen Persistenzquote des Strophanthins nur allzuoft zur neuerlichen Dekompensation.

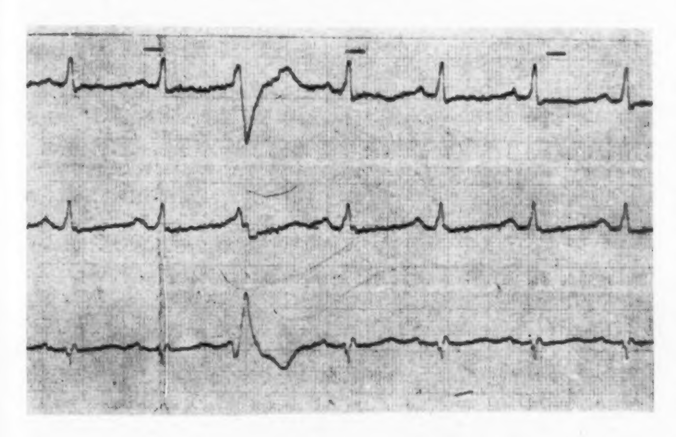
Wir haben daher in neuerer Zeit bei Herzinsuffizienzen, die nicht für Digitoxin geeignet waren, das Lanatosid-C angewandt und fast alle auf eine Dauermedikation einstellen können. Überdies haben wir das Lanata-Glykosid überall dort versucht, wo bei Digitoxin-geeigneten Fällen diese Droge nicht vertragen wurde und haben auch hier eine Reihe von Patienten mit dem Lanatamedikament kompensieren können.

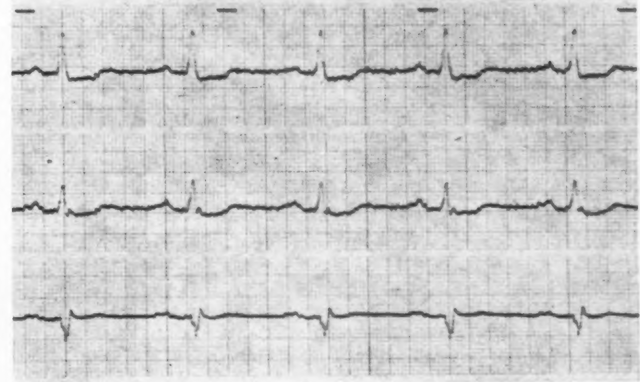
Zur Behandlung unserer Herzkranken verwandten wir das Cetosanol der Firma Schwarz, Monheim, das in Dragées, Tropfen und Ampullen zur Verfügung steht.

Vor einer zusammenfassenden Besprechung der Behandlungsergebnisse sollen einige besonders einprägsame **Krankheitsverläufe** kurz geschildert werden.

1. Zur Gruppe der Herzinsuffizienzen nach Herzinfarkt zählt der Patient K. H., 60 Jahre alt, der vor vier Jahren einen Infarkt durchmachte und bei dem seitdem eine absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern besteht. Aufnahme mit Stauungshusten, Orthopnoe, nächtlicher Unruhe. Peripherer Puls 130/min, Herzpuls 160/min. Keine Ödeme. Im EKG absoulte Arrhythmie bei Vorhofflimmern. Vor der Aufnahme durchgeführte Behandlungen mit Digitoxin wurden nicht vertragen, eine ambulante Strophanthin-Therapie scheiterte, da der Patient nicht regelmäßig seinen Arzt aufsuchen konnte.

Stationäre Therapie mit 4×15 Tropfen Cetosanol = 2,0 mg Lanatosid-C über 3 Tage. Pulsdefizit am vierten Tage ausgeglichen, unge-





störter Schlaf, kein Husten mehr. Spätere Erhaltungsdosis 2×0,25 mg pro Tag.

2. Zur Gruppe der stark glykosidempfindlichen Herzinsuffizienzen gehört der Patient B. O., 78 Jahre alt, der mit erheblicher Dyspnoe, schweren nächtlichen Hustenanfällen und Lippenzyanose zur Aufnahme kam. Es bestand ein Lungenemphysem bei stark alterskyphotischer Brustwirbelsäule mit einer Vitalkapazität von 1300 ccm. Im EKG Rechtsschenkelblock mit QRS: 0,14, av-Überleitungsstörungen, av-Intervall 0,22, bei einer Frequenz von 80/min mit Sinusrhythmus.

Stationäre Therapie mit 3×1 Dragée Cetosanol = 0,75 mg Lanatosid-C über 10 Tage. Danach gute Nachtruhe, noch geringe Lippenzyanose, aber bei mäßiger Belastung (langsames Treppensteigen) keine Dyspnoe mehr. EKG ohne Verstärkung der av- und iv-Leitungsstörungen. Frequenz 75/min. Entlassung mit Erhaltungsdosis von 0,25 mg Lanatosid-C pro Tag.

3. Zu einer Gruppe von Herzinsuffizienzen, die trotz einer erheblichen Tachykardie wegen der gleichzeitig vorliegenden schweren Koronarinsuffizienz mit einem frischen bzw. älteren Infarkt zu den stark glykosidempfindlichen Formen gehören, zählt der Patient K. H., 64 Jahre, der vor vier und zwei Jahren einen Herzinfarkt durchmachte. Aufnahme mit Tachykardie von 135/min, schwere Lungenstauung, Dyspnoe, Stauungsniere mit Eiweiß im Urin, im EKG pathologischer Linkstyp mit ventrikulären Extrasystolen. Nach 4,0 ccm Cetosanol intramuskulär = 0,8 mg Lanatosid-C über 3 Tage keine Änderung der Herzfrequenz. Unter Erhöhung der Dosis auf 0,5 mg Lanatosid-C oral und 0,8 mg intramuskulär Abfall der Herzfrequenz auf 80/min. Unter dieser Therapie Abklingen der schweren Lungenstauung, im Urin Eiweiß negativ, Besserung der Dyspnoe, Verschwinden der ventrikulären Extrasystolen. Spätere Erhaltungsdosis täglich 1,0 mg Lanatosid-C = 4×1 Dragée Cetosanol.

Patient K. H. (Fall 3), EKG vor und nach Behandlung.

4. Zur Gruppe der Digitoxin-Indikationen gehörte der Patient H. H., 56 Jahre, der wegen paroxysmaler Tachykardien mit zunehmender Dyspnoe auch im freien Intervall zur Aufnahme kam. Eine ambulante Digitoxin-Therapie, ein halbes Jahr vor der Aufnahme, wurde nicht vertragen (Erbrechen, Übelkeit, Schwindel). Eine Strophanthinbehandlung mit insgesamt 24 Spritzen brachte keinen Erfolg. Stationär im Anschluß an eine Röntgenuntersuchung des Magens zum Ausschluß einer Zwerchfellhernie Auftreten von paroxysmalem Vorhofflimmern mit absoluter Arrhythmie. Dreiviertel Stunde nach 2×2,0 ccm Cetosanol = 0,8 mg Lanatosid-C intravenös regelmäßiger Sinusrhythmus. Unter Dauermedikation von 3×10 Tropfen Cetosanol = 1,0 mg Lanatosid-C keine tachykarden Anfälle mehr, keine Arbeitsdyspnoe. Zusätzlich wurden hier 3×2 Dragées Enterosanol verordnet.

Besprechung der Ergebnisse.

Geprüft wurde das Lanatosid-C in Form des Cetosanol besonders im Hinblick auf seine Eignung bei stark glykosidempfindlichen Herzinsuffizienzen und in Fällen, wo Digitoxin nicht vertragen wurde.

Eine **Wirkung des Cetosanol** konnte in allen Fällen eindeutig am Absinken der Pulsfrequenz, Ausschwemmen der Ödeme und Abklingen der Lungenstauung nachgewiesen werden. Sie wurde lediglich vermißt bei einer bradykarden feuchten Herzinsuffizienz bei kombiniertem Aortenvitium, das zuvor bereits mit vielen einschlägigen Glykosiden behandelt worden war.

Die Schnelligkeit des Wirkungseintritts war abhängig von der Darreichungsform des Cetosanol und am raschesten bei intravenöser Injektion zu erkennen. Bei Vorhofflimmern trat nach intravenöser Verabfolgung der Sättigungsdosis eine Normalisierung der Frequenz bzw. eine Regularisierung des Pulses 3/4 bis 2 Stunden nach Injektion ein.

Die **Dosierung** wurde bei den zumeist stark glykosidempfindlichen Insuffizienzen vorsichtig gewählt. Eine intravenöse Schnelldigitalisierung wurde nur in akut bedrohlichen Fällen vorgenommen. Hierzu waren Mengen zwischen 0,8 und 1,2 mg erforderlich. Bei allen anderen Insuffizienzen verzichteten wir auf eine schnelle Sättigung innerhalb von 24 Stunden (rapid digitalization). Wir mußten dabei in Kauf nehmen, daß in einigen Fällen die vorsichtig gewählte Anfangsdosis nicht zur Erreichung eines Vollwirkspiegels ausreichte und erhöht werden mußte (siehe Fall 3).

Eine für alle Insuffizienzen gültige Dosierung läßt sich für Cetosanol ebensowenig wie für andere Glykoside angeben. Die Angabe einer sogenannten „mittleren" Dosis halten wir nicht für zweckmäßig, da doch bei jeder neu zur Behandlung anstehenden Insuffizienz die individuelle Dosis auf Grund genauer Untersuchungen festgesetzt werden muß. Wir gaben oral Mengen zwischen 0,75 mg und 2,0 mg pro Tag und erreichten dabei die an einer Frequenzabnahme oder am Rückgang der Stauungserscheinungen erkennbare Sättigung in 5—10 Tagen. Bei bedrohlichen Situationen erreichten wir die Regularisierung des Pulses oder die Normalisierung der Frequenz durch intravenöse Gaben von 0,8 mg bis 1,0 mg Lanatosid-C innerhalb 24 Stunden. Erhaltungsdosen über 1,5 mg pro Tag per os entsprechend 6×1 Dragée oder 3×15 Tropfen Cetosanol waren nicht erforderlich. Wir konnten aber bei stark glykosidempfindlichen Herzen auch schon eine Kompensation mit einer Erhaltungsdosis von täglich 0,25 mg = 1 Dragée Cetosanol aufrechterhalten.

Besonders erwähnenswert erscheint die ausgezeichnete **Verträglichkeit** des Cetosanol. Zwar kann Cetosanol, wie jedes Medikament, das wirksame Herzglykoside enthält, bei zu hoher Dosierung auch toxische Wirkungen entfalten. Jedes „Dosierungsschema" ist daher zu vermeiden und der Patient während der Sättigung sorgfältig zu überwachen. Jedoch haben wir bei den von uns behandelten Patienten bisher nicht erlebt, daß die zur Aufrechterhaltung der Kompensation erforderliche Dosis nicht vertragen wurde. In diesem Zusammenhang sei noch einmal darauf hingewiesen, daß vorwiegend Patienten behandelt wurden, die nach dem Aufnahmebefund eine stark glykosidempfindliche Insuffizienz ihrer Herzen aufwiesen.

Von Interesse erscheint endlich, daß alle intravenösen und intramuskulären Injektionen ohne jeden Zusatz erfolgten. Irgendwelche Reizerscheinungen oder Gewebsreaktionen wurden dabei nicht beobachtet.

Schrifttum: Augsberger, A.: Klin. Wschr., 32 (1954), S. 945. — Blumberger, Kj., Kemmerer, G. u. Eichinger, O.: Med. Mschr., 8 (1954), 9, S. 599. — Stoll, A.: Schweiz. med. Wschr., 68 (1938), 50, S. 1335. — Storz, H.: Ärztl. Wschr., 10 (1955), 34/35, S. 796.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. H. Barfod, Friedrich-Ebert-Krankenhaus, Neumünster.

DK 616. 12 - 008.46 - 085 Cetosanol

Aus der Universitäts-Kinderklinik München (Direktor: Prof. Dr. med. *A. Wiskott*)

Klinische Erfahrungen mit Trijodthyronin in der Kinderheilkunde

von D. KNORR und W. FREISLEDERER

Zusammenfassung: Es wird über die klinisch pädiatrischen Erfahrungen mit dem 1952 neuentdeckten Schilddrüsenhormon Trijodthyronin (TJT) berichtet. TJT ist das am stärksten wirksame Schilddrüsenhormon. Eine wesentlich andersartige Wirkung scheint dem TJT nicht zuzukommen. Jedoch tritt seine Wirkung sehr schnell ein. Es war im klinischen Versuch hervorragend verträglich. Wir sahen nie schwerere Intoxikationserscheinungen, selbst nicht bei sehr hohen Dosen bis 300 γ/d.

Leichte Hyperthyreosezeichen klingen nach Absetzen des Medikamentes in 2—3 Tagen ab. Nebenwirkungen zeigen sich fast nur in Form von leichtem oder mittlerem Fieber. Stärkere Tachykardie wird fast stets vermißt.

Die Behandlung des Myxödems sollte wie mit anderen Schilddrüsenhormonen im Kindesalter mit sehr hohen Dosen TJT geschehen. Für eine günstige geistige Entwicklung ist daneben eine frühzeitige Behandlung im jungen Säuglingsalter sofort nach Stellung der Diagnose notwendig.

Eine kräftige Stimulierung des Wachstums im Kleinkind- und Schulalter erfolgt durch TJT bereits in mittleren Dosen von 40 bis 70 γ/d.

Zur zusätzlichen Behandlung der Adipositas werden große Mengen TJT benötigt, da erst nach Substitution der körpereigenen Schilddrüsen Hormonproduktion ein zusätzlicher Stoffwechseleffekt erzielt wird.

Die diffuse parenchymatöse Pubertätsstruma spricht im Gegensatz zur Struma nodosa und zur Struma congenita (Jodmangelstruma) sehr gut auf eine TJT-Behandlung an. Bei vorbestehender Hyperthyreose ist sehr vorsichtige Dosierung geboten. Bei Kindern mit zerebralen Anfällen darf TJT wie jedes andere Schilddrüsenhormon wegen der drohenden Steigerung der Anfallsfrequenz und Schwere nur mit großer Vorsicht gegeben werden.

Nach unseren klinischen Erfahrungen ist TJT etwa 2000mal wirksamer als Thyreoidin, 50 γ TJT entsprechen also etwa 0,1 Thyreoidin. Wegen der guten Verträglichkeit kann jedoch TJT etwas höher als Thyreoidea-siccata-Präparate dosiert werden.

Summary: The authors report upon clinical experiences in pediatry with the thyroid hormone trijodthyronin (TJT) which was discovered in 1952. TJT is the thyroid hormone with the strongest effectiveness, but it does not seem to have other important effects. Its onset of effectiveness is very prompt. Its tolerance was excellent in the clinical test. Symptoms of severe intoxications were not noted even when very high doses of 300 γ/d were given.

Symptoms of slight hyperthyroidism subside within 2-3 days after discontinuation of the preparation. Side-effects occur almost exclusively in the form of slight or moderate fever. Marked tachycardia is almost regularly absent.

As with other thyroid hormones the therapy of myxoedema should be performed in infancy with very high doses of TJT. For the sake of a favourable mental development treatment must be instituted in early infancy immediately after the diagnosis is established.

Even moderate doses of 40 to 70 γ per day result in a vigorous stimulation of the growth in infancy and in school age.

For the additional therapy of obesity large amounts of TJT are required as an additional metabolic effect is obtained only after substitution of the body-own production of thyroid hormones.

In contrast to the struma nodosa and struma congenita (struma due to iron deficiency) the diffuse parenchymatous goiter of puberty shows an excellent response to TJT therapy. In cases of previous hyperthyroidism a very careful dosage is necessary.

Like any other thyroid hormone TJT must be given with great precaution in children with cerebral fits because frequency and severity of fits may be threateningly increased.

According to our clinical experiences TJT is approximately 200 times more effective than thyreoidin, 50 γ TJT are equal to approximately 0.1 thyreoidin. Because of its favourable tolerance, however, TJT can be given in slightly higher doses than the thyreoidea-siccata preparations.

Résumé: L'auteur rapporte les expériences pédiatriques cliniques faites avec l'hormone tyroïdienne «trijodthyronin» (TJT) découverte en 1952. TJT est l'hormone tyroïdienne la plus efficace. La TJT ne semble pas exercer une action essentiellement différente de celle des autres hormones. Cependant son effet se fait rapidement sentir. Au cours des essais cliniques sa tolérance fut remarquable. Nous n'avons jamais vu de phénomènes d'intoxication graves même à de très hautes doses allant jusqu'à 300 γ/d.

De légers signes d'hyperthyreose disparaissent en deux ou trois jours quand on cesse d'administrer le médicament. Les effets secondaires se manifestent presque seulement sous forme d'une fièvre légère ou moyenne. On n'a presque jamais constaté de tachycardie assez forte. Le traitement du myxœdème devrait se faire avec de hautes doses de TJT comme c'est le cas avec d'autres hormones tyroïdiennes dans l'enfance. De plus, pour obtenir un développement intellectuel favorable, il est nécessaire de soumettre le nourrisson à un traitement précoce et cela dès que le diagnostic a été établi.

Des doses moyennes de TJT allant de 40 à 70 γ/d permettent déjà de stimuler vigoureusement la croissance au premier âge et à l'âge scolaire.

De grandes quantités de TJT sont nécessaires pour obtenir un traitement supplémentaire de l'adipositas, car ce n'est qu'après substitution de la production d'hormones tyroïdiennes propre que l'on obtient un effet métabolique supplémentaire.

Contrairement au struma nodosa et au struma congenita (goitre de carence d'iode) le goitre de puberté parenchymateux réagit très bien à un traitement par la TJT. Dans le cas d'une hyperthyreose préexistante il est indiqué de doser avec prudence.

Chez les enfants souffrant d'attaques cérébrales la TJT, comme d'ailleurs tout autre hormone tyroïdienne, ne doit être administré qu'avec grande prudence à cause de la menace de l'accroissement de la fréquence et de la gravité des crises.

D'après nos expériences cliniques la TJT s'est montré 2000fois plus efficace que la thyreoidine; 50 γ TJT équivalent ainsi à 0,1 de thyreoidine. A cause de sa bonne tolérance la TJT peut être dosée un peu plus haut que les préparations thyreoidea-siccata.

Das bis 1951 einzig bekannte reine Schilddrüsenhormon Thyroxin hat nicht zur Verdrängung der Thyreoidea-extrakte aus der Therapie geführt, da man hinsichtlich der Wirkungsqualität, des Wirkungseintrittes und des Auftretens von Nebenwirkungen allgemein gewisse Nachteile zu bemerken glaubte. Das von *Gross* und *Pitt-Rivers* sowie von *Roche u. Mitarb.* 1952 entdeckte zweite Schilddrüsenhormon Trijodthyronin kommt nur in geringer Menge in der Schilddrüse und im Blutserum vor. Maßgebende Forscher (*Gross* und *Pitt-Rivers, Bansi, Starr* und *Liebhold-Schueck, Haynes u.*

re
er

na
ty
us

eat
nd

200
xi-
er,
sic-

ues
erte
ne
elle
tir.
ous
de

rois
con-
evre
rdie
de
ones
nent
on à
.
déjà
'âge

un
sub-
l'on

oitre
très
eose

mme
istré
ment

0fois
,1 de
dosée

oche
T r i -
hild-
s und
es u.

Mitarb
auf Gr
daß T
Wirku
drüse
aus Th
müßte
Wirku
gan u.
jedoch
aus M
und v
sezern
von d
thyro
ser A
jodthy
Von d
ste P
therap
thetis
rate v
die G
da de
gut z
zweij
ten K
haben
meist

In
teller
noch
Münd

Üb
ein v
Hutch
und 1
ten n
lismu
lich l
Die n
sogen
wenig
Symp
doch
komn
fremd
ausge
37%
rend
Diese
psych
tungs

In
achtu
punk
neue
nicht
Weit
drüse
Trijo
biete
Schli
grup

I. H

M
siche
von

*)
suchs
Hande

Mitarb., Cruchaud u. Mitarb., Wilkinson u. Mitarb.) diskutieren auf Grund experimenteller Untersuchungen die Möglichkeit, daß Trijodthyronin, das einzige schließlich an der Zelle zur Wirkung kommende Hormon sei, nachdem es in der Schilddrüse oder auch im peripheren Gewebe durch Dejodierung aus Thyroxin entstanden ist. Sollte diese Ansicht zutreffen, so müßte die Gabe von Trijodthyronin die rascheste und sicherste Wirkung entfalten. Andere Autoren *(Benua u. Mitarb., McLagan u. Mitarb., Keating u. Mitarb., Roche u. Mitarb.)* nehmen jedoch auf Grund ihrer Experimente an, daß Trijodthyronin aus Mono- und Dijodtyrosin in der Schilddrüse aufgebaut und von da aus als selbständiges Hormon neben Thyroxin sezerniert wird. Als physiologisches Schilddrüsenhormon wird von diesen Forschern ein Gemisch aus l-Thyroxin, l-Trijodthyronin und l-Dijodtyrosin angesehen. Bei Richtigkeit dieser Ansicht müßte die therapeutische Verabreichung von Trijodthyronin gegenüber Thyreoidea siccata Nachteile besitzen. Von der praktischen Seite her ist es von Interesse, das sicherste Präparat herauszustellen und zu entscheiden, ob das in therapeutischer Dosis wesentlich niedriger zu dosierende synthetische l-Trijodthyronin die standardisierten Organpräparate verdrängen soll. Da sich in der Kinderheilkunde häufiger die Gelegenheit bietet, Schilddrüsenhormone anzuwenden, und da deren Wirkung gerade am wachsenden Organismus sehr gut zu beurteilen ist, erscheint es angebracht, über unsere zweijährigen Erfahrungen an 50 mit Trijodthyronin behandelten Kindern zu berichten. Bei annähernd gleicher Indikation haben wir vor dieser Zeit fast ausschließlich Organpräparate, meist Thyreoidin angewendet.

In der Literatur ist im Gegensatz zu einer Fülle experimenteller Arbeiten über die praktische Trijodthyroninbehandlung noch relativ wenig bekanntgeworden *(Bansi, Lananke, Mandl, Mündnich, Stöttner, Tittle, Zondek).*

Über die Trijodthyroninbehandlung im Kindesalter liegt nur ein vorläufiger Bericht von *Fields* und eine Mitteilung von *Hutchinson* vor. *Fields* berichtet über sechs Fälle primärer und 16 Fälle sekundärer Hypothyreose sowie über 38 Patienten mit Zerebralschäden, multiplen Abartungen, wie Mongolismus, Chondrodystrophie und Minderwuchs, welche zusätzlich leichte bis mittelschwere Hypothyreosezeichen aufwiesen. Die restlichen 40 Patienten zeigten das Krankheitsbild einer sogenannten „metabolischen Insuffizienz", einer bei uns noch wenig diagnostizierten Krankheit mit vorwiegend vegetativen Symptomen, fehlenden allgemeinen Hypothyreosezeichen, jedoch mit mäßiger Grundumsatzerniedrigung. Der Verfasser kommt zu dem im Hinblick auf die zahlreichen schilddrüsenfremden Grundkrankheiten sehr erstaunlichen Ergebnis eines ausgezeichneten Erfolges in 57%, einer guten Besserung in 37% und eines befriedigenden Erfolges in 5% der Fälle, während ein Versagen nur bei einem Falle beobachtet wurde. Dieses Resultat wird pauschal aus prozentualen Besserungen psychischer und organischer Befunde im Laufe einer Beobachtungszeit von drei Monaten errechnet.

In unserem Bericht wird versucht, durch eine längere Beobachtungszeit und durch Betrachtung der Einzelfälle Anhaltspunkte über Wirksamkeit, Verträglichkeit und Dosierung des neuen Präparates zu gewinnen. Unsere Untersuchungen waren nicht von Anfang an auf eine Veröffentlichung abgestellt. Weiterhin werden nur durch langjährige Erfahrung mit Schilddrüsen-Organpräparaten gewonnene Indikationen für die Trijodthyronin-Therapie herangezogen und umstrittene Gebiete wie Zerebralschäden und Mongolismus ausgeschlossen. Schließlich halten wir es für nötig, die einzelnen Krankheitsgruppen getrennt zu betrachten.

I. Hypothyreose

Mit Trijodthyronin (TJT)*) wurden zwölf einwandfrei gesicherte Hypothyreosen bzw. Myxödeme behandelt, drei davon waren Säuglinge, der Rest Kinder von 2½ bis 15 Jahren. Die Diagnose stützt sich vor allem auf das typische klinische Bild, wobei im Säuglingsalter Antriebsschwäche, typischer Gesichtsausdruck, große Zunge, dauernde Obstipation, teigige trockene Haut und schwere Anämie in jedem Fall vorhanden waren. Die Cholesterinerhöhung im Serum war beim Säugling weniger auffällig, die Knochenkernentwicklung war noch nicht sicher zu beurteilen. Die älteren Kinder wiesen daneben einen leichten bis schweren geistigen Entwicklungsrückstand auf, ferner Minderwuchs, vermindertes Knochenalter und typische EKG-Befunde. Die Erhöhung des Serum-Cholesterins war fast immer, Grundsumsatzverminderung und Obstipation meistens nachzuweisen.

Fall 1: B. H. HB Nr. 2513/57, 2004/58. 5 Monate. Myxödem im 5. Lebensmonat erkannt. Typische Symptome. Langsam einschleichende Behandlung mit 12,5 bis 37,5 γ Trijodthyronin. Bei letzterer Dosis starkes Schwitzen und Gewichtsabnahme. 25 γ werden gut vertragen. Stühle ab 1. Behandlungstag normalisiert. Nach einer Woche deutlich lebhafteres Wesen und selbständiges Trinken. Nach zwei Wochen Auftreten eines Haarausfalles. Im Laufe von zwei Monaten von 53 auf 57,5 cm gewachsen, dabei 1 kg zugenommen. Das EKG vor der Behandlung zeigt in allen Ableitungen isoelektrische Endschwankungen, bei Kontrolle nach sechs Wochen normales positives T. Nach Entlassung Steigerung auf 37,5 γ TJT möglich. Bei Wiedervorstellung nach neun Monaten weitere 3 kg zugenommen und weitere 15 cm gewachsen. Wiederaufnahme wegen zerebraler Anfälle (Absencen). Zwei Handwurzelkerne. TJT auf 3×50 γ pro Tag gesteigert.

Fall 2: N. R. HB Nr. 1440/57, 2597/57. 4½ Monate. Myxödem mit 4½ Monaten diagnostiziert. Typische Symptome. Die Obstipation hatte zu einem großen Rektumprolaps geführt. Behandlungsbeginn mit 37,5 γ TJT/d. Wegen Fiebers, häufiger Stühle und Tachykardie nach einer Woche Reduktion der Dosis auf 12 γ TJT/d. Seit dem ersten Behandlungstag täglich Stuhlgang. Nach zwei Wochen Beginn des Haarausfalls. Deutliche Veränderung des Gesichtsausdrucks. In vier Monaten von 56 auf 62 cm gewachsen. Dabei 1,5 kg zugenommen. Deutlich verändertes Wesen, beginnende statische Entwicklung. Das EKG zeigte zu Beginn der Behandlung die charakteristischen isoelektrischen Endschwankungen, jedoch keine Niedervoltage. Nach zehntägiger Behandlung war das EKG normal. Entlassung mit 12,5 γ TJT/d. Nachuntersuchung nach sechsmonatiger Behandlung im Alter von zehn Monaten: Pastöser Säugling greift, fixiert, sitzt nicht frei. Noch deutliche hypothyreotische Fazies. Seit Behandlung 11,5 cm gewachsen. Seit Entlassung Gewichtszunahme von 1,8 kg. Steigerung auf 40 γ TJT/, später, im Alter von einem Jahr, auf 100 γ. Kontrolle nach weiteren fünf Monaten im Alter von 15 Monaten: Stellt sich selbst auf, läuft mit Anhalten, noch immer ausgesprochen pastös, weitere 8 cm gewachsen, Handwurzel zeigt drei Knochenkerne.

Fall 3: N. I. HB Nr. 1279/58. 2½ Monate. Schon kurz nach der Geburt die typischen Symptome eines schweren Myxödems. Aufnahme im Alter von 2½ Monaten mit voll ausgeprägtem Krankheitsbild. Lediglich Serum-Cholesterin nur 235 mg%. Einschleichende TJT-Behandlung mit Steigerung auf 50 γ/d im Verlauf von 20 Tagen. Unter dieser Dosis langsamer Gewichtsanstieg. Beim Versuch 62 γ TJT/d zu geben Tachykardie bis 200/Min. Im Alter von sieben Monaten Steigerung auf 60 γ TJT möglich. Nachuntersuchung im Alter von sieben Monaten: Seit Behandlung 14 cm gewachsen. Gewichtszunahme von 2,4 kg. Sitzt noch nicht frei. Steht mit kräftiger Unterstützung. Greift und fixiert. Akzeleration der Knochenkernentwicklung: fünf Handwurzelkerne!

Fall 4: P. M. HB Nr. 2365/57. 2½ Jahre. Myxödem im Alter von vier Monaten auswärts diagnostiziert. Behandlung mit ½ bis 1 Tabl. Thyreoidea Dispert bis zum Alter von zwei Jahren. Dann Therapie ausgesetzt. Im Alter von 2½ Jahren typisches, mit ungenügenden Mengen Schilddrüsenhormon anbehandeltes Myxödem. Klassisches Aussehen. Längendefizit 12 cm, Debilität, Obstipation, normale Zahl von Handwurzelkernen, Serum-Cholesterin 310 mg%, im EKG R-Zacke in allen Extremitätenableitungen unter 0,5 mV, sehr flaches träges T, das sich auch in V 5 und V 6 kaum über die Null-Linie erhebt. Behandlung mit 75 γ TJT/d normalisiert schlagartig die Stühle, seit 2. Behandlungstag leichter Pulsanstieg, nach fünf Tagen deutlich lebhafteres Wesen, nach sieben Tagen Cholesterin im Serum 160 mg%. Nachuntersuchung nach viermonatiger Behandlung: Von 76 auf 85 cm gewachsen, weiterhin erhebliche Debilität, sehr guter Appetit, anhaltend normale Stühle.

Fall 5: L. F. HB Nr. 1101/58. 4 4/12 Jahre. Im Alter von vier Monaten auswärts erkanntes Myxödem. Mit Unterbrechungen mit niedrigen Dosen Schilddrüsenhormon anbehandelt, zuletzt 0,1 Thyreoidin/d. Typisches Myxödem bis auf relativ gute Skelettentwicklung. Starke Schwerhörigkeit. Nach viertägiger Behandlung mit je 50 γ TJT Nor-

*) Den Farbwerken Hoechst danken wir für die Überlassung größerer Versuchsmengen Trijodthyronin, welches sich jetzt unter dem Namen Thybon im Handel befindet.

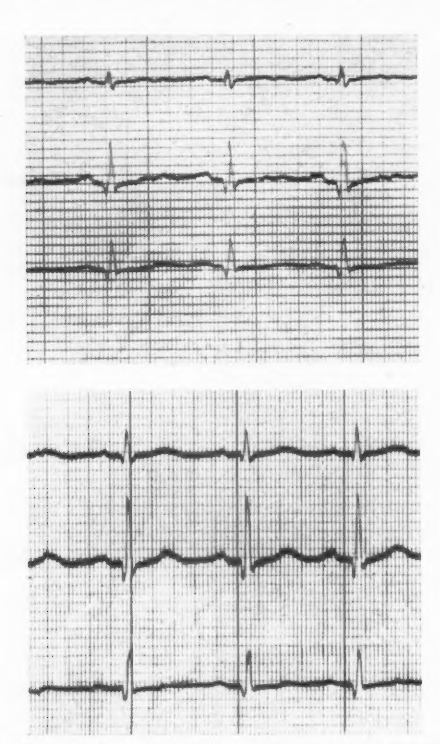


Abb. 1a und b: Weitgehende Normalisierung des EKG eines Myxödems (Fall I/5) nach viertägiger Behandlung mit je 50 TJT.

malisierung des typisch veränderten EKG (Abb. 1) und Abfall des Serum-Cholesterins von 495 auf 330 mg%. Am 5. Behandlungstag Fieber ohne ersichtlichen Grund und ohne anderweitige Überdosierungserscheinungen, das fünf Tage anhält. Dann trotz Weiterbehandlung Fieberabfall. Das Kind verträgt nun eine wöchentliche Steigerung der TJT-Dosis um 50 γ bis zu 300 γ/d ohne Unverträglichkeitserscheinungen. Dabei BSR-Anstieg bis 48/1 Std. Mit dieser Behandlung in gutem Allgemeinzustand entlassen.

Nach drei Monaten nicht gewachsen, Gewichtsabnahme von 1,2 kg, ein Handwurzelkern neu aufgetreten. TJT-Behandlung mit 300 γ/d weitere drei Monate fortgeführt. In dieser Zeit 6 cm gewachsen und 0,7 kg Gewichtszunahme. Nach insgesamt sechsmonatiger Behandlung mit 300 γ/d deutliche Hyperthyreosezeichen, wie Glanzaugen, vermehrtes Schwitzen und mäßige Tachykardie von 104/Min. Grundumsatzbestimmung wegen Abwehr des Kindes nicht gelungen. Im Alter von $4^{3}/_{4}$ J. acht Handwurzelkerne (oberste Grenze der Altersnorm) (Abb. 2). Reduktion der TJT-Dosis auf 200 γ/d.

Fall 6: O. A. HB Nr. 349/57. $9^{8}/_{12}$ Jahre. Athyreose. Im 8. Lebensmonat auswärts Myxödem diagnostiziert, nur wenige Monate mit dreimal täglich 0,05 Thyreoidin behandelt, seit Jahren ohne jede Therapie. Im Alter von neun Jahren stationäre Aufnahme: Völlig idiotisch, kann weder sitzen noch stehen, grunzt wie ein Tier. Alle typischen Myxödemzeichen, jedoch vier fast normale und fünf ausgesprochen kleine Handwurzelkerne vorhanden. Auffallend massive Sklerosierung der Schädelbasis. Im Radiojodtest praktisch keine J-131-Speicherung der Schilddrüse, auch nicht nach acht Tage langer Thyreotropin-Behandlung (8 × 100 H.L.E.). Bei einem Behandlungsversuch mit Thyreoidin entsteht bei 0,4 g/d eine schwere Intoxikation, die Infusionen und kurzfristige Prednison-Behandlung nötig macht. Das EKG ist nach 17 Tagen Thyreoidin-Behandlung noch pathologisch. Auf TJT-Medikation bei 125 γ/d starke Schreiattacken ohne sonstige Überdosierungserscheinungen, 100 γ weiterhin ohne Nebenerscheinungen vertragen, zehn Tage nach Beginn der TJT-Behandlung starker Haarausfall, Normalisierung des Blut-Cholesterins. Nach $3^{1}/_{2}$ Monaten Stehen mit Anhalten, nach sechs Monaten freies Sitzen und Gehen im Gehwagen möglich. Weiterhin keine Besserungen mehr. Nach einem Jahr geistig wenig gebessert, 8,5 cm gewachsen, Normalisierung der Skelettentwicklung und völlige Rückbildung der Sklerosierung der Schädelbasis (Abb. 3). Verträgt nunmehr 200 γ TJT/d ohne Nebenerscheinungen.

Fall 7: Sch. M. HB Nr. 638/58. 12 Jahre. Primäre Hypothyreose. Seit dem Säuglingsalter typische Myxödemerscheinungen, erst mit $2^{1}/_{2}$ Jahren durch Thyreoidin-Behandlung (0,3/d) statischer und geistiger Entwicklungsbeginn. Mit $4^{1}/_{2}$ Jahren Thyreoidin abgesetzt bis zur stationären Aufnahme mit zwölf Jahren. Jetzt Kleinwuchs (— 23 cm) bei deutlicher Adipositas, Debilität. Klassisches Aussehen und typische Befunde. Vier große und fünf sehr kleine Handwurzelkerne vorhanden. Deutliche Osteosklerose der Schädelbasis. Vor und nach Thyreotropin-Behandlung praktisch keine J-131-Speicherung (unter 10% nach 24 Stunden). Typisches Hypothyreose-EKG. Behandlung mit 75 bis 150 γ TJT/d. Bei 150 γ leichteste Überdosierungserscheinungen. Mit 100 TJT/d nach vier Wochen entlassen. Katamnese nach acht Monaten: Dosis vor einigen Wochen irrtümlich auf 30 γ/d reduziert. In acht Monaten 10,5 cm gewachsen, 2,8 kg abgenommen, Körpergewicht liegt jedoch noch über dem Längensoll. Kommt in der Schule nur schwer mit.





Abb. 2a und b: Überstürzte Handwurzelkernentwicklung bei Myxödem (Fall I/5) unter 300 TJT im Verlauf von 5 Monaten.

Fall 8: O. R. HB Nr. 1660/56. $7^{1}/_{2}$ Jahre. Erworbene sekundäre Hypothyreose. Im 5. Lebensjahr nach bisher normaler Entwicklung Stillstand von Wachstum und geistigem Fortschritt. Merkwürdig unsicherer, breitbeiniger Gang aufgefallen. Stationäre Aufnahme mit $7^{1}/_{2}$ Jahren: Kleinwuchs (— 26 cm), Gewicht entspricht der Größe, viele klinische Hypothyreosezeichen (trockene Haut, struppige Haare, typischer Gesichtsausdruck, Obstipation), jedoch sehr ängstliches, nicht stumpfes Wesen, Bewegungsfreudigkeit, Grundumsatz nur um 12% erniedrigt, Serum-Cholesterin 295 mg%, vier Handwurzelkerne, relativ klein; ausgesprochene Kretinenhüfte. Radiojodspeicherung nach 24 Stunden 32%, nach dreitägiger Verabreichung von insgesamt 700 H.L.E. Thyreotropin normale Speicherungsquote von 56% nach 24 Stunden. Behandlung zunächst mit Thyreoidin 0,1 bis 0,2 langsam ansteigend. Nach drei Wochen Überdosierungserscheinungen. Dann Beginn mit TJT 100 γ/d, die ohne Nebenwirkungen vertragen werden. Nach sieben Wochen mit dieser Behandlung entlassen. Von 94 auf 97 cm gewachsen, Gewicht gleichgeblieben.



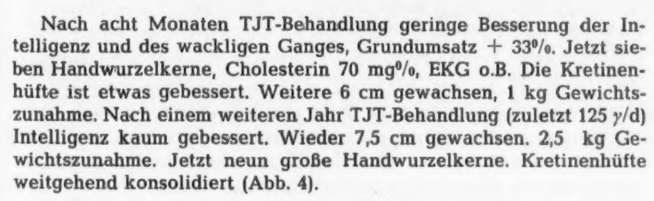


Abb. 3a und b: Rückbildung der Schädelbasis-Sklerosierung bei Myxödem unter TJT im Verlauf von 17 Monaten (Fall I/6).





Abb. 4a und b: Konsolidierung einer Kretinenhüfte unter TJT im Verlauf von 21 Monaten (Fall I/9).



Nach acht Monaten TJT-Behandlung geringe Besserung der Intelligenz und des wackligen Ganges, Grundumsatz + 33%. Jetzt sieben Handwurzelkerne, Cholesterin 70 mg%, EKG o.B. Die Kretinenhüfte ist etwas gebessert. Weitere 6 cm gewachsen, 1 kg Gewichtszunahme. Nach einem weiteren Jahr TJT-Behandlung (zuletzt 125 γ/d) Intelligenz kaum gebessert. Wieder 7,5 cm gewachsen. 2,5 kg Gewichtszunahme. Jetzt neun große Handwurzelkerne. Kretinenhüfte weitgehend konsolidiert (Abb. 4).

Fall 9: B. A. HB Nr. 2325/57. 10 Jahre. Hypothyreose. Bis zum 6. Lebensjahr körperlich und geistig völlig normal entwickelt, dann plötzlicher Wachstumsstillstand ohne geistige Retardierung. Schilddrüsenhormone wurden nie verabreicht. Jetzt, mit zehn Jahren, typische Hypothyreosezeichen; 18 cm zu klein, jedoch geistig altersgemäß und lebhaft, keine Obstipation. Grundumsatz — 24%. Serum-Cholesterin 375 mg%. EKG uncharakteristisch. Handwurzelkerne entsprechend sechs Jahren (Alter bei Erkrankungsbeginn). Radiojodtest bereits ohne Thyreotropin-Behandlung normal (48% nach 24 Std.). Therapie mit 100 γ TJT/d wird gut vertragen. In neun Wochen 2 cm gewachsen, Serum-Cholesterin 220 mg%, Grundumsatz + 26%. Katamnese nach einem Jahr: TJT wurde nach acht Monaten auf 50 γ/d reduziert. 12 cm gewachsen. 4 kg zugenommen. Viel lebhafter geworden.

Fall 10: F. M. HB Nr. 1627/56. 10 Jahre. Atypische Hypothyreose. Stationäre Aufnahme im Alter von zehn Jahren. Statische Entwicklung nicht mehr zu eruieren. Geistig deutlich zurück, jedoch lebhaftes Wesen. Grundumsatz + 19%. Normale Hautbeschaffenheit. Serum-Cholesterin 420 mg%. Kleinwuchs: — 31 cm. Gewicht 2 kg über dem Längensoll. Bisher nie mit Schilddrüsenhormon behandelt. Handwurzelkerne: — 5. Deutliche Kopfkerndysplasie beider Hüftgelenke. Leichte Osteosklerose der Schädelbasis. Radiojodspeicherung vor und nach Behandlung mit 1000 H.L.E. Thyreotropin im Verlauf von drei Tagen mit maximal 17,5% nach 24 Stunden gleich niedrig. EKG o.B.

Zunächst Thyreoidin-Behandlung 0,1 bis 0,25 g gut vertragen, bei 0,3 bis 0,4 g leichte Überdosierungserscheinungen. Mit 0,2 Thyreoidin nach zweiwöchiger Behandlung entlassen. In dieser Zeit Cholesterin auf 95 mg% abgefallen. Nach elf Monaten von 1 m auf 1,12 m gewachsen, 1,2 kg Gewichtszunahme, Blutchemie normal, Intelligenz kaum gebessert, Grundumsatz + 12%. Jetzt Behandlung mit Trijodthyronin, 100 γ/d gut vertragen. Nach einem Jahr keine geistige Besserung, da Tabletten seit sechs Monaten nicht mehr gegeben wurden. Stationäre Kontrolle: Intelligenzquotient 0,7, 8 cm gewachsen, jedoch noch immer Längendefizit von 22 cm. Hypothyreose-EKG, Hypercholesterinämie von 395 mg%, proteingebundenes Jod 6,0 bzw. 4,8 γ%. Behandlung mit TJT ansteigend bis 200 γ/d gut vertragen. Unter dieser Dosierung Grundumsatz + 28%, EKG normalisiert. Cholesterin 170 mg%.

Katamnese nach drei Monaten: Dosis irrtümlich auf 60 γ/d reduziert. Wieder 3 cm gewachsen. 1 kg Gewichtszunahme.

Fall 11: F. G. HB Nr. 1439/58. 3½ Jahre. Verzögerte statische Entwicklung, erst mit 1¾ Jahren gelaufen. Orthopädische Behandlung wegen Bewegungseinschränkung der rechten Schulter und Verdachts auf Luxatio coxae. Bietet mit 3½ Jahren alle typischen Myxödemzeichen, pathologische Lipoidelektrophorese mit fast völligem Fehlen der α_1-Lipoide und starker Vermehrung der β-Lipoide. Sklerosierung der Schädelbasis, noch keine Ossifikation der Femurkopfkerne. Radiojodtest vor und nach Thyreotropin-Behandlung pathologisch, maximale Speicherung 6%. Knochenkerndefizit der Handwurzel: — 4 Kerne. Daneben ergibt sich eine offene Lungen-Tbc mit Nachweis säurefester Stäbchen im Magensaft und eine Knochen-Tbc im rechten Humeruskopf. Proteingebundenes Jod mit 10 γ% auffallend hoch. Während tuberkulostatischer Behandlung wird TJT anfangs schlecht vertragen. Bereits bei 75 γ/d Fieber und BKS-Anstieg. Im Verlauf von sechs Wochen konnte langsam ohne Nebenwirkungen auf 100 γ TJT/d gesteigert werden. Nach einem Vierteljahr Knochen-Tbc. weitgehend abgeheilt. Mit 100 γ TJT Kind immer etwas unruhig, so daß auf 60 γ reduziert wird. Keine Gewichtszunahme.

Fall 12: L. A. HB Nr. 1770/58. Seit dem Säuglingsalter wegen Athyreose bekanntes Kind. Zuletzt mit 0,2 Thyreoidin/d behandelt. Stationäre Aufnahme im Alter von acht Jahren wegen fraglicher Stauungspapille. Körperlich knapp altersgemäß. Kommt in der Schule mit, lediglich im Rechnen Schwierigkeiten. I. Q. 0,9. 9 Handwurzelkerne. Grundumsatz nach Therapiepause von einer Woche ± 0. Unter einer ansteigenden TJT-Behandlung bei 100 γ/d G.U. + 21%. Vorzeitige Entlassung mit 125 γ/d.

Besprechung

Die Therapie der Hypothyreose beim Kind unterscheidet sich grundsätzlich von der beim Erwachsenen. Drohen beim Erwachsenen hauptsächlich kardiale Zwischenfälle durch frühzeitige Gefäßschäden selbst bei noch nicht ausgeglichener Hypothyreose, so liegt beim Kind die Gefahr in einer zu niedrigen **Dosierung** der Schilddrüsenhormone mit frühzeitiger Normalisierung zahlreicher somatischer Veränderungen, aber bleibender Debilität. Mit der früher durchgeführten Thyreoidin-Behandlung war man gezwungen, sehr langsam von einer niedrigen Anfangsdosis ausgehend zu steigern. Die ersten Überdosierungserscheinungen traten so später auf und bestanden in Fieber, Schwitzen, starkem Pulsanstieg, Durchfällen und manchmal in starken toxischen Allgemeinerscheinungen. Wegen der Bedrohlichkeit dieser Erscheinungen war es schlecht möglich, über diese ermittelte Höchstdosis noch wesentlich hinauszukommen. Man erreichte bei Säuglingen 0,1, bei Kleinkindern 0,2 und bei älteren Kindern etwa 0,3 bis 0,4 g Thyreoidin/d. Thyroxin bringt nach allgemeiner Ansicht keinerlei Vorteile. Bei der Verabreichung von TJT müßte sich wegen des Fehlens kumulativer Effekte die noch verträgliche Dosis rascher einstellen lassen. Die Steigerung einer erst ebenfalls niedrigen Anfangsdosis führt nun schon bald bei manchen Fällen zu ersten Überdosierungserscheinungen, die sich bemerkenswerterweise fast immer nur in subfebrilen Temperaturen oder sogar höherem Fieber äußern. Damit ist ein Effekt auf den Stoffwechsel bereits in dieser niederen Dosis bewiesen. Kurzfristiges Absetzen läßt die Temperaturen prompt wieder verschwinden, erneute Verabreichung und rasche Steigerung von TJT wird dann gut vertragen und läßt Nebenerscheinungen ernsterer Art ganz vermissen. Bei Fall 5 kamen wir so auf die sechsfache Dosierung gegenüber der anfänglich fiebererzeugenden Hormonmenge. Auch von Thyreoidin ist bekannt, daß Patienten mit Schilddrüsenunterfunktion gelegentlich anfangs überempfindlich auf Dosen reagieren, welche vom Normalen noch gut toleriert werden. Nur nach längerer Zeit kann man auf eine etwas höhere Thyreoidin-Einstellung kommen, jedoch ist kaum mehr als eine Verdoppelung der anfangs vertragenen Dosis zu erwarten.

Diese bei TJT mögliche starke Steigerung der Dosis trotz anfänglicher Temperaturen wurde von uns erst im Laufe der Zeit erkannt, so daß einige der geschilderten Kinder mit Hypothyreose u. E. noch unterdosiert behandelt sind. Bei den nach diesen Gesichtspunkten richtig eingestellten Kindern kamen wir auf etwa folgende Dosen:

Säuglinge 1. bis 2. Trimenon:	10 bis 30 γ/d,
Säuglinge 3. bis 4. Trimenon:	30 bis 75 γ/d,
Kleinkinder 2. Lebensjahr:	100 bis 200 γ/d,
übrige Kleinkinder und Schulkinder:	150 bis 250 γ/d.

Dabei war häufig die Verträglichkeitsgrenze noch nicht erreicht. Bereits die niederen Dosen von 12 γ TJT beim Säugling und von 50 γ/d beim Klein- und Schulkind führten in kurzer Zeit zur Normalisierung von Serum-Cholesterin, Grundumsatz und EKG. Die Ossifikation und das Wachstum wurden bei Dauerbehandlung mit dieser anfangs von uns irrtümlich gegebenen niederen Dosis ausreichend stimuliert, wie besonders der Fall 2 beweist.

Damit würde ein Vorteil der TJT-Therapie gegenüber Thyreoidea siccata darin zu sehen sein, daß zwischen ersten Überdosierungserscheinungen und schließlich die endgültige Erhaltungsdosis begrenzenden Unverträglichkeitszeichen ein sehr großer Spielraum gegeben ist. Wenn man die ersten Überdosierungserscheinungen in Form von Fieber als Zeichen des Eintrittes auch therapeutischer Effekte wertet, so erscheint mit TJT eine erheblich stärkere und schnellere Beinflußbarkeit der Ausfallserscheinungen möglich. In der Literatur wird nun bekanntlich für das Kindesalter eine möglichst hohe Dosierung empfohlen, obwohl bereits mit niedrigeren Dosen eine gute Besserung der somatischen Erscheinungen erzielbar ist. Die Erlangung völliger geistiger Tüchtigkeit wird mit den niederen Dosen jedoch nicht erreicht, während eine hohe Dosis Schilddrüsenhormon, besonders wenn die Behandlung bereits im frühen Säuglingsalter einsetzt, oft eine normale geistige Entwicklung erkennen läßt. Mit der TJT-Behandlung ist die Möglichkeit einer hochdosierten Schilddrüsenhormon-Behandlung beim Kind gegeben, und man darf erwarten, daß sich nach längerer Beobachtungszeit herausstellen wird, ob die Hypothese einer besseren geistigen Entwicklung nach Verabreichung maximal verträglicher Hormonmengen richtig ist.

Von der experimentellen Forschung her ist die Relation TJT : Thyroxin mit 1:4—5 bekannt *(Ritter u. Mitarb., Gemmill, Gross u. Mitarb.)*. Größere klinische Erfahrungen sind nur über das Verhältnis Thyroxin : Thyreoidea siccata zu finden, wobei das am Patienten wesentlich schwerer zu ermittelnde Verhältnis etwa bei 1:300 liegt. Danach würden 50 γ TJT 60 mg Thyroxin entsprechen. Das Verhältnis TJT : Thyroxin wurde aber bei parenteraler oder direkter Applikation beider Substanzen ermittelt. Nach *Gross u. Pitt-Rivers* liegt jedoch die orale Wirksamkeit von l-TJT bei 86%, bei l-Thyroxin jedoch bei nur 40% der parenteralen Applikation. Unter Berücksichtigung der schlechten oralen Thyroxin-Wirksamkeit entsprechen also bei oraler Therapie 50 γ TJT etwa 135 mg Thyreoidea siccata, was ein Verhältnis von 1:2700 ergibt. Die wenigen klinischen Angaben über das Wirkungsverhältnis TJT : Thyreoidea siccata betreffen Erwachsene und liegen zwischen 1:1000 *(McGavack u. Rechendorf)* und 1:4000 *(Bansi)*, so daß unser errechnetes Verhältnis wohl in der richtigen Größenordnung liegt.

Wendet man diesen Umrechnungsfaktor auf unsere tatsächlich erreichten TJT-Dosen an, so erkennt man, daß im Vergleich zu den erwähnten Thyreoidin-Dosen eine zwei- bis dreifach höhere Menge an wirksamem Hormon zugeführt werden konnte, ohne zu Unverträglichkeitserscheinungen zu führen. Ein weiterer Vorteil des TJT dürfte darin liegen, daß man infolge der fehlenden Kumulation bei Komplikationen rascher eine Verminderung der wirksamen Hormonmenge erreicht und somit Überdosierungserscheinungen schneller abklingen. Bei Fall 6 mußte nach der Thyreoidin-Überdosierung eine Intoxikation intensiv mit Prednison, Infusionen und Sedativa behandelt werden, während die geringen Nebenerscheinungen bei TJT-Überdosierung durch bloßes Absetzen oder Reduktion der Dosis in allen Fällen in ein bis zwei Tagen zu beherrschen waren.

Wenn sich somit die bessere Verträglichkeit einer mit den älteren Präparaten wirkungsgleichen Dosis von TJT wahrscheinlich machen ließ, so möchte man annehmen, daß vielleicht eine gewisse qualitative Verschiedenheit zwischen beiden Hormonen außerdem besteht. Die von *Hutchinson u. Mitarb.* und von *McGirr* beschriebenen Fälle von Kretinismus, bei denen TJT im Gegensatz zu Thyreoidea siccata ausgezeichnet wirkte, würden diese Annahme unterstützen. Meist wird zwar angenommen, daß die Mehrzahl der Fälle kindlicher Schilddrüseninsuffizienz durch eine anatomische Aplasie oder Dysplasie der Schilddrüse oder durch eine erworbene Zerstörung dieses Organs bedingt ist. Dabei findet man mit den neuen Untersuchungsmethoden eine hochgradig herabgesetzte Radiojodspeicherung und einen niederen Gehalt an proteingebundenem Jod im Serum. Die Anwendung dieser Methoden bei einem Teil unserer Kinder mit klinisch gesicherter Hypothyreose zeigt nun gelegentlich Abweichungen von diesem geforderten Verhalten, so daß der Verdacht einer Störung der Metabolisierung des Schilddrüsenhormons vielleicht doch öfters begründet ist. Nach einer moderneren Arbeitshypothese handelt es sich beim Thyreoglobulin um die Speicherform, beim Thyroxin um die Transportform und beim Trijodthyronin um die Wirkform des Schilddrüsenhormons. In diesen Fällen ist die

Gabe des reinen letzlich wirksamen Hormones am sichersten, zumal eine restlose Abklärung dieser Krankheitsbilder auch mit dem modernen Rüstzeug der Diagnostik noch nicht immer möglich ist. Die Anwendung des Radiotestes*) mit 5—20 μC J 131 ist unseres Erachtens in seltenen Fällen, welche sich auf andere Weise nicht abklären lassen, trotz berechtigter Bedenken angezeigt.

Bei Betrachtung der therapeutischen Ergebnisse glauben wir in einigen Fällen **Vorteile gegenüber den älteren Präparaten** zu sehen. So zeigt *Prader* in einer Verlaufsserie die röntgenologische Besserung einer Kretinenhüfte unter ausreichender Thyreoidea-siccata-Behandlung in fünf Jahren, während wir mit einer in diesem Fall sogar niedrigen TJT-Medikation bereits nach 21 Monaten eine gleiche Konsolidierung eines schweren Befundes darstellen können (Abb. 4). Weiterhin ist unseres Wissens unter Thyreoidea siccata nie die rasche und vollständige Rückbildung einer so hochgradigen Schädelbasissklerosierung beschrieben worden, wie wir sie unter TJT im Verlaufe eines Jahres beobachteten (Abb. 3).

(Schluß folgt)

*) Für die Durchführung der Radiojodteste danken wir Herrn Dr. N u m b e r g e r und Dr. W i t t e n z e l l n e r vom Inst. f. physikal. Ther. d. Universität München, Direktor Prof. Dr. H. v. B r a u n b e h r e n s.

Anschr. d. Verff.: Drr. med. D. K n o r r u. W. F r e i s l e d e r e r, Univ.-Kinderklinik, München, Lindwurmstraße 4.

DK 616 - 053.2 - 085.361.44 Trijodthyronin

AUSSPRACHE

Aus dem Tuberkulose-Krankenhaus und der Tbk.-Beratungsstelle Senftenberg (Chefarzt: Dr. med. *R. Scharl*)

Über die Notwendigkeit der Scheuerdesinfektion in Tuberkuloseeinrichtungen

Bemerkungen zu der Arbeit von *Grassl* in Nr. 46, S. 1781 (1958) dieser Zeitschrift.

von RUDOLF SCHARL

Zusammenfassung: Veröffentlichungen wie diejenige von *Grassl* sind geeignet, falsche Vorstellungen von der Infektiosität der Tuberkulose aufrechtzuerhalten, die unseren ehemaligen Kranken bei der Rehabilitation so große Schwierigkeiten machen. Die landläufigen Annahmen über den Befall des Fußbodens mit Tuberkulosebakterien (TB) in Heilstätten usw. werden als sehr wahrscheinlich unrichtig bezeichnet. Das gleiche gilt für andere Gegenstände, die mit Tuberkulosekranken in Berührung gekommen sind, z. B. die Wäsche. Ein nicht trocknendes Desinfektionsmittel wird für den täglichen Gebrauch in Heilstätten abgelehnt.

Summary: The false ideas regarding the infectivity of tuberculosis which caused our former patients such difficulties during their rehabilitation are kept alive by publications such as that from Grassl. The usual assumption that the floor of sanatoria are infested with tubercle bacilli (TB) is considered as probably wrong. The same applies to other articles, such as the laundry, which come into contact with tuberculous patients. A non-drying disinfectant for daily use in sanatoria is rejected.

Résumé: Des publications comme celles de Grassl sont propres à entretenir de fausses idées sur le caractère contagieux de la tuberculose. Elles causent de grandes difficultés à nos anciens malades quand il s'agit pour eux de se réadapter à la vie sociale. Contrairement à l'opinion communément admise, il est absurde de supposer que le plancher des sanatoriums pour tuberculeux est souillé par des bacilles de Koch. Il en est de même pour d'autres objets qui ont été en contact avec des tuberculeux, par ex. le linge. Les hôpitaux refusent d'utiliser chaque jour un désinfectant qui ne sèche pas.

Bevor man sich mit der Desinfektion von Krankenzimmern in Heilstätten und anderen Tuberkuloseeinrichtungen beschäftigt, sollte man sich darüber klarwerden, inwieweit überhaupt eine Notwendigkeit besteht, solche Maßnahmen durchzuführen. Es wird meist ohne weiteres angenommen, daß sich auf dem Fußboden von Krankenzimmern größere Mengen von TB befinden. Im Zusammenhang mit dieser Frage ist auch die Feststellung wichtig, ob die Bettwäsche von Offentuberkulösen infektiös ist. Dies wird ebenfalls angenommen, obwohl bisher der Nachweis zu fehlen scheint. *Unholtz* erwähnt zwar, daß unter 113 Berufserkrankungen an Tuberkulose 7 in Zusammenhang mit Transport und Desinfektion von Wäsche stehen. Eine Beweiskraft kann aber diese Zahl nicht haben, da ein Nachweis der Infektionsquelle strenggenommen fast niemals möglich ist. Ein Desinfektionsmittel ist unter erschwerten Bedingungen zu prüfen. Das Ausgießen von Sputum auf den **Fußboden** — wie in der Arbeit von *Grassl* erwähnt — schafft aber ganz unnatürliche Verhältnisse. Es ist keine Untersuchung darüber angestellt worden, ob ohne diese Verteilung von TB-haltigem Sputum Tierversuche mit Fußbodenschmutz positiv ausgefallen wären.

Unter unseren Zivilisationsbedingungen dürfte es nur ganz wenige Menschen geben, die auf den Fußboden spucken. Ob der TB-Gehalt der beim Husten und Sprechen entstehenden Tröpfchen so groß ist, daß eine nachweisbare Infektion des Fußbodens und der Wäsche eintritt, ist mindestens zweifelhaft. Bei groben Verunreinigungen des Fußbodens durch Ungeschicklichkeit wird ohnehin eine besondere Reinigung durchgeführt. Schlimmer ist es schon, daß trotz Belehrung immer wieder im Freien Sputum entleert wird. Hier müssen wir kapitulieren, weil eine Desinfektion der Parkwege und deren Ränder selbst mit raffinierten Methoden unmöglich ist. Ohne daß es zunächst bewiesen werden kann, möchte ich nach Analyse der Lebensbedingungen von Patienten einer Heilstätte behaupten, daß weder der Fußboden noch die **Wäsche** und Oberkleidung der Patienten nennenswerte Mengen von lebenden TB beherbergen. *Unholtz* erwähnt, daß es ihm nicht gelungen ist, an den zerlesensten Büchern einer Patientenbibliothek TB nachzuweisen. Mir ist ein Versuch bekannt, der schon vor über 20 Jahren gemacht wurde und die Infektiosität der Wäsche beweisen sollte. Man hatte Meerschweinchen wochenlang im Wäschekeller einer Heilstätte zwischen der gebrauchten Wäsche herumlaufen lassen. Kein Tier erkrankte! Wir haben erneut Tierversuche sowohl mit gebrauchter Wäsche wie auch

mit Fußbodenstaub aus Krankenzimmern gemacht. Das Ergebnis war negativ. Über die Methodik soll an anderer Stelle noch berichtet werden. Hier kann auch auf eine Arbeit von *Karaila* hingewiesen werden, der mit ähnlicher Methode das gleiche Ergebnis erzielte und auf Grund dessen die Infektionsgefahr in einem Sanatorium für Lungenkranke überhaupt für gering hält.

Übrigens scheint auch das von den Krankenstationen abservierte **Essen** keine TB zu enthalten. Seit acht Jahren machen wir einen Großversuch, indem wir die Abfälle von 145 Kranken (etwa 50% Offene) direkt und ohne nochmaliges Erhitzen an die Schweine verfüttern. Etwa 80 bisher geschlachtete Tiere wiesen keinerlei Spuren von Tuberkulose auf, obwohl das Hausschwein gegen den Typus humanus empfindlich ist.

Desinfektionsmittel werden in unserem Hause selbstverständlich benutzt, aber nicht, weil wir glauben auf dem Fußboden befindliche TB vernichten zu müssen. Der Zusatz eines hygroskopischen Mittels — wie von *Grassl* empfohlen — ist unseres Erachtens für die Patienten nicht zumutbar. Fußboden und Gegenstände werden schmierig und müssen noch besonders abgewischt werden; damit entfällt aber die erstrebte Wirkung.

Grassl erwähnt noch die **Desinfektion in Fürsorge-(Beratungs)-stellen.** Hier ist die Vorstellung, daß der Fußboden durch TB verunreinigt sei — entgegen der herrschenden Meinung — absurd. Es läßt sich leicht feststellen, daß unter den Besuchern der Sprechstunden nur verhältnismäßig wenige Offentuberkulöse sind. Unter 50 sind manchmal mehrere, oft auch keiner. Bei guter Organisation der Sprechstunden halten diese Kranken sich nur kurz in den Räumen der Beratungsstelle auf. Daß sich an ihren Schuhsohlen zwar Straßenschmutz, wohl kaum aber TB befinden, ist einleuchtend. Die obenerwähnte Untersuchung von *Unholtz* spricht auch sehr dagegen, daß sich an den Händen von Kranken TB befinden. Wie soll also der Kranke bei kurzem Aufenthalt in der Beratungsstelle TB „abladen". Wenn man anerkennt, daß der Offentuberkulöse ständig streut (eine Annahme, die nicht begründet ist), dann muß für jeden solchen Kranken ein Desinfektor gefordert werden, der ständig mit Eimer und Lappen oder noch anderen Apparaten hinter ihm her ist, auch beim Einkaufen in Geschäften und bei anderen Gängen.

Es soll hier nicht die Tuberkulose als Infektionskrankheit bagatellisiert werden. Wie eine Infektion bei der Tuberkulose stattfindet, kann an dieser Stelle nicht erörtert werden. Es sei besonders auf die viel zu wenig beachteten Arbeiten von *Huebschmann* hingewiesen. Die Aufnahme minimaler Mengen von TB, die kryptogenetische Infektion, ist auch mit Fluten von Desinfektionsmitteln nicht zu verhüten. Die Anwendung dieser Mittel ist nur dort nötig, wo es große Mengen von TB zu vernichten gibt, z. B. in Laboratorien und im Sektionssaal. Auch für die Schlußdesinfektion von Wohnräumen mag die Methode von *Grassl* gut zu gebrauchen sein. Solche Veröffentlichungen sind aber leider geeignet, falsche Vorstellungen von der Infektiosität der Tuberkulose aufrechtzuerhalten, die unseren ehemaligen Kranken bei der Rehabilitation so große Schwierigkeiten machen. Leider gibt es noch viele Ärzte, welche den verbreiteten **Vorurteilen** gegen die Tuberkuloseanstalten Vorschub leisten. Die Veröffentlichung von Artikeln über nicht notwendige Desinfektionsmaßnahmen gehört dazu. Wir bleiben bei der Ansicht, daß die Belehrung des Patienten die wichtigste prophylaktische Maßnahme ist. Er muß wissen, daß er Bakterien ausscheidet und lernen, daß er die Verbreitung des Ansteckungsstoffes selbst weitgehend verhüten kann. Er wird dann auch bereit sein, sich so zu verhalten, daß eine ins Gewicht fallende Streuung nicht mehr eintritt. Daß daneben in allen Krankenanstalten — besonders aber in Tuberkuloseeinrichtungen — die größtmögliche Sauberkeit zu herrschen hat, versteht sich von selbst. Die Verwendung von Desinfektionsmitteln spielt dabei nur eine untergeordnete Rolle.

Schrifttum: Unholtz: Bericht über die 17. Tagung der D. Tbk.-Ges. (1957). — Huebschmann: Die pathogenetischen u. pathol.-anat. Grundlagen der Tuberkulose, Hippokrates-Verlag (1956). — Karaila: On the risk of infektion in a sanatorium for pulmonary tuberkulosis, Acta tuberc. scand., 32 (1956), S. 213—217.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. R. Scharl, Senftenberg, Tuberkulosekrankenhaus.

DK 616 - 002.5 : 615.778.384

Schlußwort

von ERNST GRASSL

Zusammenfassung: Unsere Versuche mit einem hygroskopischen Desinfektionsmittel zur Scheuerdesinfektion bei Tuberkulose haben ihre Grundlage in der „Desinfektionsordnung bei Tuberkulose". Die gewissenhafte Befolgung dieser Richtlinien ist gerade in Tuberkuloseeinrichtungen geboten. Die vorgeschriebenen Desinfektionsmaßnahmen können keine falschen Vorstellungen von der Infektiosität der Tuberkulose erwecken oder gar die Rehabilitation der ehemaligen Kranken beeinträchtigen; sie geben im Gegenteil der Bevölkerung das Gefühl der Sicherheit vor einer Ansteckungsmöglichkeit.

Summary: Our tests with a hygroscopical disinfectant for the scrubbing disinfection in cases of tuberculosis are based on the "directions for disinfection in cases of tuberculosis". The conscientious observation of these directions is particularly necessary in sanatoria for tuberculosis. The measures of disinfection laid down in these directions cannot raise erroneous ideas regarding the infectivity of tuberculosis, or even limit the rehabilitation of former tuberculous patients. On the contrary, they give the population a feeling of security against possible infection.

Résumé: Nos essais pour trouver un désinfectant hygroscopique s'inspirent des prescriptions sur la désinfectation dans le cas de la tuberculose. C'est précisément dans les établissements pour les tuberculeux qu'il importe de suivre consciencieusement ces directives. Les mesures de désinfectation prescrites ne sauraient faire naître de fausses idées sur le caractère contagieux de la tuberculose ou même être préjudiciables aux anciens malades qui veulent retrouver leur place dans la vie sociale. Au contraire, ces mesures donnent à la population le sentiment d'être protégée des possibilités de contagion.

Die Grundlage unserer Arbeit „Wirksame Scheuerdesinfektion bei Tuberkulose" (diese Zeitschrift [1958], 46, S. 1781) sind die „Desinfektionsmaßnahmen bei Tuberkulose, aufgestellt vom Arbeitsausschuß für Desinfektion bei Tuberkulose als Desinfektionsanordnung bei Tuberkulose". Unter Z. 5 auf S. 4 und 5 heißt es:

„Der Fußboden, die Wände, insbesondere die Wandteile in der Nähe des Bettes, die Möbel sowie vom Kranken benützte Gebrauchsgegenstände werden durch feuchtes Aufwischen bzw. Abwischen mit Tüchern, die vorher mit einer der oben genannten Desinfektionsflüssigkeiten gut durchzufeuchten sind, oder durch Besprengen mittels Zerstäuber desinfiziert. Die aufgetragene Desinfektionsflüssigkeit darf nicht sofort entleert werden, sondern muß so lange einwirken, wie in der Vorschrift angegeben ist." Unsere Überlegungen gingen davon aus, daß ein Desinfektionsmittel nicht, wie verlangt, 4 Stunden einwirken könne, weil es schon nach verhältnismäßig kurzer Zeit aufgetrocknet sei. Deshalb schlugen wir ein hygroskopisches Desinfektionsmittel vor, um die technischen Voraussetzungen zur Erfüllung der Desinfektionsvorschriften zu schaffen. Die Desinfektionsordnung ist auf Grund langjähriger Forschungsarbeiten aufgestellt worden und ist verbindlich. Persönliche Anschauungen und Meinungen vermögen ihr nicht Abbruch zu tun.

Bei unseren Versuchen hat es sich als zweckmäßig erwiesen, auf den Fußboden reichlich Sputum zu geben, einmal um die extremsten Verhältnisse zu schaffen, zum andern um die Leistungsfähigkeit des hygroskopischen Mittels gegenüber den üblichen Desinfektionsflüssigkeiten zu erweisen. Ein Desinfektionsmittel ist, wie *Scharl* sehr richtig bemerkt, unter erschwerten Bedingungen zu prüfen. Es trifft zu, daß durch ein hygroskopisches Mittel Fußboden und Gegenstände

schmierig werden und nochmals abgewischt werden müssen. Wir sehen darin aber einen Vorteil, nämlich daß damit eine besonders gründliche Desinfektion und Reinigung erzwungen werden, im Hinblick auf die oft nur allzu flüchtige Durchführung der vorgeschriebenen Maßnahmen. Noch ist die Tuberkulose eine Volksseuche und die Bevölkerung hat Angst vor dieser Infektionskrankheit. Die Furcht vor der Ansteckung kann entscheidend vermindert werden, wenn die Umgebung des Kranken weiß, daß sämtliche Maßnahmen zur Entseuchung getroffen worden sind. Keineswegs kann dadurch die Rehabilitation des ehemals Kranken beeinträchtigt werden; denn der Laie weiß sehr wohl den Offentuberkulösen vom Sanierten zu unterscheiden. Außerdem kann gerade bei der Rehabilitierung die Aufklärung sehr viel Gutes tun.

Zum Schluß möchten wir nochmals auf die Ausführungen *Heickens* hinweisen, welche die aufgeworfenen Probleme eingehend behandeln und die Darlegungen *Scharls* in manchen Punkten korrigieren, insbesondere, was die Desinfektionsmaßnahmen in Tuberkuloseeinrichtungen betrifft.

Schrifttum: Heicken, K.: Beitr. Klin. Tuberk., 117 (1957), H. 1.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. Ernst Grassl, Facharzt für Sozialhygiene und Lungenkrankheiten, Gauting bei München, Staatliches Tbc-Sanatorium.

DK 616 - 002.5 : 615.778.384

FRAGEKASTEN

Frage 72: Sind die Erfolge bei der Behandlung des Mamma-Karzinoms besser, wenn man erst vorbestrahlt, dann operiert und nachbestrahlt, oder wenn man auf die Vorbestrahlung verzichtet und nur operiert und nachbestrahlt?

Antwort: Die Erfolge beim **Mamma-Karzinom** sind eindeutig besser, wenn man erst vorbestrahlt, dann operiert und nachbestrahlt. Die **Vorbestrahlung** führt zu einer wesentlichen Senkung der Lokalrezidive und zu einer Verbesserung der 5-Jahres-Ergebnisse. Das Problem liegt zur Zeit noch in der Frage, wie man die histologische Sicherung der Diagnose unter Strahlenschutz durchführen kann, ohne feinere Malignitätszeichen durch die vorausgegangene Bestrahlung zu beeinträchtigen. Das Radiumhemmet in Stockholm löst diese Frage durch eine mäßig intensive Vorbestrahlung, bei intensiverer Vorbestrahlung wird man die Totalexstirpation des Primärtumors während der Vorbestrahlung nach etwa 5—6 Bestrahlungen nach dem Vorschlage von *Gietzelt*, Berlin, empfehlen müssen.

Prof. Dr. med. *L. Diethelm*, Chirurg. Unv.-Klinik, Kiel, Hospitalstr. 40

Frage 73: Ein 60j. Mann steht in meiner Behandlung wegen einer hartnäckigen linksseitigen Epicondylitis humeri. Vom Spezialarzt wurde eine Epikondylusoperation nach *Hohmann* empfohlen. Da mir diese Methode nicht geläufig ist, möchte ich Sie bitten, mir über Erfolgsresultate dieser Operation kurz zu berichten, besonders unter welchen Umständen diese Operation empfehlenswert ist.

Antwort: Auf dem Orthopädenkongreß 1926 und in der Münch. med. Wschr. (1933), Nr. 7, habe ich unter der Überschrift „Wesen und Behandlung des sogenannten **Tennisellenbogens**" eine kleine **Operation** bei hartnäckiger auf konservative Behandlung nicht ansprechender sogenannter Epikondylitis mitgeteilt. In meinem Buche „Hand und Arm" habe ich S. 141 ff. mich ebenfalls über diese Methode geäußert. Sie besteht darin, daß ich in Lokalanästhesie von einem etwa 3 cm langen Hautschnitt über der Vorderkante des Epicondylus lateralis humeri die hier ansetzenden sehnigen Muskelansätze einkerbe, um eine Entspannung herbeizuführen. Meine Erfahrungen mit diesem Eingriff waren sehr gut. Viele Chirurgen und Orthopäden wie *Schmieden, Boshammer, Mau, Andreesen, Pirker* haben diese Erfahrungen in Veröffentlichungen bestätigt.

Prof. Dr. med. Dr. h. c. G. *Hohmann*, München, Franz-Joseph-Str. 2/I

Frage 74: Läßt sich aus dem Abstrich der Nasenschleimhaut nach Einschlußkörperchenfärbung eine Viruskrankheit, z. B. Grippe (Typen A, B usf.), differentialdiagnostisch von einer anderen banalen Rhinitis abgrenzen? Ich meine von zwei Schrifttumsangaben gelesen zu haben. (Eine russische Arbeit, eine deutsche Arbeit aus einer Kinderklinik?) Oder gibt es außer den bekannten serologischen und kulturellen Nachweisverfahren zum Virusnachweis durch zytologischen Virus- bzw. Einschlußkörperchennachweis sichere Anhaltspunkte für eine Virusinfektion (insbesondere auf Influenzavirus bezogen)?

Antwort: Die **Einschlußkörperchenfärbung** läßt keine eindeutige Diagnose zu, da auch bei anderen Noxen „Einschlußkörperchen" auftreten. Andere sichere Laboratoriumsdiagnosen, als die in der Anfrage erwähnten, sind mir nicht bekannt. Eine zusammenfassende Darstellung mit ausführlichen Literaturangaben findet der Fragesteller in dem kürzlich erschienenen Buch „Der Schnupfen", Johann Ambrosius Barth Verlag, Leipzig.

Prof. Dr. med. *A. Kressner*, Städt. Krankenhaus r. d. Isar, München 8, Ismaninger Str. 22

Zu Frage 39 (1959), 8, S. 345: Die lokalen Entzündungserscheinungen bei **Haglund-Fersen** sieht man in der Praxis sehr häufig, sobald die kalte Jahreszeit einsetzt. Es handelt sich fast ausschließlich um junge Mädchen um das 17. Lebensjahr herum. Das ist die Zeit, in der das Fersenbein durch Verschmelzung seiner Apophyse mit dem Kalkaneus-Körper seine endgültige knöcherne Form erhält. Viele Haglund-Fersen passen sich den damit verbundenen mechanischen Irritationen durch die Fersenkappe unseres Schuhwerkes an, ohne jemals Beschwerden zu veranlassen.

Ein anderer, nicht unwesentlicher Teil macht vorübergehend Beschwerden und kann konservativ beherrscht werden, ohne daß ein operativer Eingriff erforderlich wird. Das gilt besonders für die Fersenschmerzen in der kühlen Jahreszeit, deren auslösendes Moment überwiegend in einem Unterkühlungsschaden zu sehen ist, der durch die anämisierende Druckwirkung der Schuhfersenkappe zu einer Frostbeule führt. Die althergebrachte Ichthyol-Salbenbehandlung hat sich bei Perniones, besonders auch an der Ferse, nicht so sehr bewährt wie die Ultraschallbehandlung. Das ist eine der wenigen, seit dem Ultraschall-„Boom" verbliebenen Indikationen, kann aber nahezu als Therapie der Wahl angesehen werden. Man soll nicht höher als 0,3—0,5 Watt dosieren für 2 Min. Bei nicht allzu großem Schallkopf genügt als Medium Paraff. liqu. Unterwasserbeschallung ist nicht notwendig. Fünf Sitzungen an aufeinanderfolgenden Tagen.

Nur in einem kleineren Teil der Fälle ist die obere Kalkaneus-Kante so groß, daß eine operative Abtragung unumgänglich ist. Die Operation muß den Knochen handwerklich sehr sauber abtragen und gut mit Raspel und Feile glätten. Knochenfeilspäne sollen möglichst wenig im Wundgebiet liegenbleiben bzw. gar nicht erst hineinfallen, sonst machen die resorptiven Vorgänge noch viele Monate erhebliche Beschwerden, ohne therapeutisch zugänglich zu sein.

Es ist also nicht so, wie es aus klin. Sicht scheint, daß eine Haglund-Ferse nur durch Operation beschwerdefrei wird. *Glogowski* wollte das auch nicht so sagen, obwohl seine Antwort diesen Anschein erwecken kann. Der Praktiker kann hier neben dem Kliniker ein wichtiges Wort mitsprechen.

Dr. med. *G. Keller*, Facharzt für Orthopädie in Amberg, Regierungsstr. 7

REFERATE

Kritische Sammelreferate

Aus der Medizinischen Klinik der Medizinischen Akademie Erfurt (Direktor: Prof. Dr. *A. Sundermann*)

Erkrankungen der Atmungsorgane

von A. SUNDERMANN und G. PANZRAM

Extrapulmonale Symptomatik von Lungenkrankheiten

Bei der Auswahl der Referate erschien es interessant, einmal im Sinne einer klinischen Gesamtschau auch die extrapulmonale Symptomatik von Lungenkrankheiten zu berücksichtigen, soweit in der neueren Literatur unter diesem Blickwinkel entsprechende Arbeiten veröffentlicht worden sind.

Über die im deutschsprachigen Schrifttum kaum erwähnte **Enzephalopathie beim Lungenemphysem** finden sich in der neueren angloamerikanischen Literatur verschiedene Beiträge (Carter u. Fuller, Conn u. Mitarb., Leggat, Bacchus). Differentialdiagnostisch ist die Kenntnis enzephalopathischer Bilder bei der schweren, chronischen Atmungsinsuffizienz wichtig, da die hier vorliegende typische Symptomatik eines erhöhten Hirndruckes einschließlich der Stauungspapille erfahrungsgemäß sehr häufig Veranlassung zu der Fehldiagnose „Hirntumor" gibt. 1933 beobachtete Cameron erstmalig eine **Hirndrucksymptomatik** bei einem schweren Lungenemphysem. Seither sind weitere 26 Fälle mitgeteilt worden (Lit. bei Leggat).

Dieses Syndrom ist nach Bacchus gekennzeichnet durch 1. eine zugrunde liegende Lungenkrankheit mit chronischer Atmungsinsuffizienz einschließlich einer Polyglobulie, 2. einen gesteigerten Hirndruck verbunden mit Stauungspapillen und retinaler Venenüberfüllung und 3. therapieresistente Kopfschmerzen, Bewußtseinstrübungen, Areflexie, fokale zerebrale Reizerscheinungen. Eine typische Krankengeschichte berichten Carter u. Fuller von einem 52j. Patienten, der wegen eines seit 8 Jahren bestehenden obstruktiven Lungenemphysems klinisch behandelt wurde. Gleichzeitig bestanden hartnäckige Kopfschmerzen mit Benommenheit. Eine beidseitige Stauungspapille von 2 Dioptrien und der Liquordruck von 400 mm sicherten das Vorliegen eines gesteigerten Hirndruckes. Nach der Beseitigung der symptomatischen Polyglobulie durch Aderlässe und Besserung der pulmonalen Funktion normalisierten sich der Liquordruck (160 mm) und das Fundusbild; die Kopfschmerzen klangen ab. Fast gleichlautend sind die anderen mitgeteilten Beobachtungen der o.a. Autoren, nur daß z. T. der erhöhte Hirndruck zu völliger Bewußtlosigkeit, Verwirrtheitszuständen und Visusverschlechterungen geführt hatte. Ein 47j. Patient von Bacchus starb im Koma 14 Stunden nach der Einweisung (Liquordruck 290 mm, CO_2 im Blut 34 mval/l). Dieser Fall ist auch insofern interessant, als hier nicht — wie meist — ein Emphysem die Ursache der Atmungsinsuffizienz war, sondern nach dem Sektionsbefund eine beiderseitige interstitielle Pneumonie; ferner lag eine Arteriosklerose der Pulmonalgefäße vor. Ein Hirntumor wurde autoptisch weder hier noch bei den anderen sezierten Beobachtungen gefunden.

Conn u. Mitarb. sowie Bacchus setzen sich an Hand ihrer eigenen Beobachtungen und der vorliegenden Literatur mit der **Pathogenese** dieses Krankheitsbildes auseinander. Wenn auch die Schwere der Hirndruckerscheinungen nicht immer mit der Höhe des CO_2-Blutspiegels parallel läuft (Leggat), so erscheinen doch als entscheidende ätiologische Faktoren die Hyperkapnie und Hypoxämie gesichert zu sein. Die CO_2-Überladung des Blutes bei chronischer Atmungsinsuffizienz führt zu einer verstärkten Hirndurchblutung (Kety u. Schmidt), die wiederum durch Schwellung und Ödem einen gesteigerten Hirndruck zur Folge hat (Ryde u. Mitarb.). Genaue Vorstellungen von dem Mechanismus dieser pathophysiologischen Wechselwirkung hat man noch nicht. Die in einigen Fällen festgestellte Erniedrigung des Liquoreiweißes führt Bacchus zu der Vermutung, daß evtl. Permeabilitätsveränderungen das Einströmen von „perivascular fluid" in das zerebrale Gefäßsystem erleichtern.

Man kann wohl bei der Vielzahl schwerer Emphysemfälle in Ambulanz und Klinik mit Sicherheit annehmen, daß diese zerebrale Symptomatik häufiger vorkommt als aus den relativ spärlichen Literaturmitteilungen zu ersehen ist. Die differentialdiagnostische Berücksichtigung dieser Komplikationsmöglichkeiten bei Emphysematikern, die an Kopfschmerzen, Visusverschlechterungen und Bewußtseinsstörungen leiden, empfiehlt sich daher besonders in Hinblick auf die therapeutischen Konsequenzen.

Veranlassung zu dem fälschlichen Verdacht auf ein neoplastisches Geschehen beim Lungenemphysem kann nicht nur der erhöhte Hirndruck geben, sondern gemäß einer von Wenk in dieser Zeitschrift veröffentlichten Arbeit auch der recht oft zu beobachtende und in der Literatur kaum erwähnte **Gewichtsverlust.** Die häufige starke Abmagerung von Emphysempatienten bis zu einem kachektischen Ausmaß können wir auch auf Grund eigener Erfahrungen bestätigen. Wenk wertet in dieser Hinsicht die Krankengeschichten von 230 klinisch behandelten Emphysematikern aus. In 19 Fällen führte dabei ein starkes Untergewicht zu den Einweisungsdiagnosen „Verdacht auf Karzinom, Pankreasleiden, Kachexie" u. ä. Unter Zugrundelegung des Brocaschen Index mit einem als normal angesetzten Schwankungsbereich bis zu —10% fand sich bei 130 von 199 berücksichtigten Patienten ein mehr oder weniger starkes Untergewicht. Das Ausmaß des Untergewichtes erstreckte sich von —10 bis —50% gegenüber dem Normalgewicht, mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen 30 und 35%. Es wird die Vermutung geäußert, daß der Gewichtsverlust pathogenetisch mit einer Steigerung der intrapulmonalen Verbrennungsprozesse zusammenhängt und darauf hingewiesen, daß die Oxydationen in den Lungen sich von normal 33% auf 60% des Gesamtverbrauches erhöhen können.

In Hinsicht auf diesen Gewichtsverlust bei Emphysematikern erscheint ein Hinweis auf die interessanten Untersuchungen von Flint u. Warrack zur Frage der **Koinzidenz zwischen Emphysem und Ulcus ventriculi et duodeni** angezeigt. Die Verff. fanden bei der Sektion von 88 an einem dekompensierten Herzleiden verstorbenen Patienten in 24 Fällen von Cor pulmonale infolge Emphysem 10mal eine peptische Ulzeration, während bei 64 auf Grund anderer Herzschäden verstorbener Patienten nur 3mal ein Ulkus festgestellt wurde. Überzeugender sind die Ergebnisse einer zweiten Untersuchungsserie, wobei das Sektionsgut zweier Jahre von einem Alter von 16 Jahren ab ausgewertet wurde. 1037 Exitus ohne Emphysem wiesen nur in 1,6% (17 Patienten) ein Ulkus auf, demgegenüber fand sich bei 87 verstorbenen Emphysematikern in 21% (18 Patienten) ein Geschwürsleiden. Als Ursache für dieses 13mal häufigere Vorkommen von Ulzera beim Emphysem diskutieren die Verff. eine Beeinflussung der Magensaftsekretion durch die Hyperkapnie und Hypoxämie; sie berufen sich dabei auf die im Tierexperiment von Browne u. Vineberg durch CO_2-Übersättigung des Blutes erzeugte Hyperchlorhydrie.

Um die Wichtigkeit einiger **die Ulkusdiathese** eventl. **fördernder Faktoren bei Emphysematikern** zu überprüfen, verglichen Allibone u. Flint die Häufigkeit akuter und chronischer Bronchitiden, des Arzneimittelverbrauches, der Rauchgewohnheiten und psychischer Belastungen bei 100 akuten Magenblutungen und 29 Ulkusperforationen mit einer entsprechenden klinischen Vergleichsgruppe, die aus extrathorakalen, chirurgischen Indikationen eingewiesen worden waren. Dabei zeigte sich außer einem größeren Zigarettenverbrauch kein signifikanter Unterschied in den beiden Gruppen, so daß auf Grund dieser Untersuchungen akuten respiratorischen Infektionen und unkomplizierten chronischen Bronchitiden keine Bedeutung für das Entstehen der genannten Ulkuskomplikationen zugemessen werden kann.

Im Gegensatz dazu stellten Reid u. Fairbairn bei ihren sorgfältig durchgeführten **sozialmedizinischen Studien an über 500 Postangestellten Englands,** die wegen einer chronischen Bronchitis vorzeitig invalidisiert oder an diesem Leiden verstorben waren, fest, daß die Ulkusfrequenz bei diesem Patientengut gegenüber der zu erwartenden alterspezifischen Häufigkeitsrate (Medical Research Council 1951) um 100% und im Vergleich zu einer Kontrollgruppe um etwa 25% gesteigert war. Obwohl keine Raucheranamnesen zur Verfügung standen, dürfte die Vermutung der Verff. zutreffen, daß nicht die chronische Bronchitis zu den häufigen Ulzera geführt hat, sondern der gemeinsame Grund für beide Leiden in dem Nikotinabusus zu ersehen ist, zumal gleichzeitig in der Bronchitisgruppe eine höhere Todesrate an Bronchialkarzinomen und Koronarerkrankungen nachgewiesen werden konnte. Auf weitere Einzelheiten dieser Arbeit, in deren Mittelpunkt die Erörterung ätiologischer Gesichtspunkte der chronischen Bronchitis steht, wird noch an anderer Stelle eingegangen.

Zu den bekanntesten extrathorakalen Symptomen von Lungenkrankheiten gehört die **Osteoarthropathie hypertrophiante pneumique**

Solan-Augentonicum ist ein sorgfältig abgestimmtes, polyvalentes Mittel zur Behandlung und Prophylaxe von Ermüdungs- und Alterserscheinungen der Gewebe des Auges und ihren Folgezuständen. Durch die Einstellung der physikalischen Konstanten der Lösung, besonders der Oberflächenspannung ist erreicht, daß die Komponenten des Solan bei lokaler Applikation in hoher Konzentration in die Gewebe des vorderen Augenabschnittes diffundieren und dort wirksam werden.

Zusammensetzung:

Vitamin A (Axerophthol) 1000 i. E/ccm, Vitamin B_1 (Thiamin) und Vitamin B_2 (Lactoflavin) in standardisierten Mengen, Pantothensäure 0,1 %; Rubidium jodat. 0,1 %, Calcium jodat. 0,1 %, Acid. boric. 1,5 %; Aq. Euphrasiae, Aq. Foeniculi, Aq. Melissae, Aq. Rosae q. s.

Wirkungsweise:

Die im Solan vorliegende Vitaminkombination und die Jodide beleben bei lokaler Anwendung den Stoffwechsel der Gewebe des vorderen Augenabschnittes und fördern den Abbau der Ermüdungsstoffe der Zelle. Gleichzeitig werden der Flüssigkeitsaustausch in den Geweben und die Erregbarkeit der Nerven günstig beeinflußt. Die erprobten Pflanzenextrakte führen zur raschen Besserung von Reizungen und Entzündungen der Bindehaut und des Lidrandes.

Indikationen:

Funktionelle Sehstörungen muskulärer oder nervöser Genese, die sich in vorzeitiger Ermüdung der Augen, Verschwommensehen, Lichtscheu und in Augen- und Kopfschmerzen nach Naharbeit manifestieren. Auch das „Brennen der Augen", die Schmerzempfindung in den Lidwinkeln und das Fremdkörpergefühl nach Naharbeit oder in der Dämmerung werden von Solan-Augentonicum nachhaltig beeinflußt.

Solan-Augentonicum ist nach seinem Aufbau das aussichtsreichste lokal anzuwendende Mittel zur Hemmung der Entwicklung des grauen Altersstars.

Dosierung:

Bei asthenopischen Beschwerden zwei- bis dreimal täglich 1-2 Tropfen Solan in jedes Auge für mindestens zwei bis drei Wochen. Zur Behandlung des grauen Altersstars dreimal täglich 2-3 Tropfen in jedes Auge über mindestens zwei bis drei Monate. Solan-Augentonicum ist auch bei Daueranwendung gut verträglich und völlig unschädlich.

Handelsform:

Solan-Augentonicum, Guttiole zu 10 ccm, DM 1,80 (o. U.-St.)

DRUCKSACHE

Bitte mit DM –,07 frei machen

Fa.

DR. WINZER, Chem.-pharm. Fabrik

KONSTANZ 2

Mainaustraße 146/48

Nur für Ärzte!

(O.h.p.) (Bamberger-Marie). Vor allem jetzt, wo die Frühdiagnose des Bronchialkarzinoms mit allen Mitteln angestrebt wird, gewinnt dieses Syndrom an Bedeutung. Gehrig u. Kaulbach befassen sich an Hand 7 eigener Beobachtungen mit der O.h.p. als Frühsymptom des Bronchial-Ca. Nur in einem Fall war ambulant die richtige Diagnose gestellt worden; die anderen Patienten wurden monatelang bis zum Auftreten von Lungensymptomen erfolglos „antirheumatisch" mit Butazolidin, Cortison o. ä. behandelt, so daß sich bei der klinischen Aufnahme nur drei in einem operablen Zustand befanden. Histologisch war das Überwiegen der medullären, kaum verhornenden Plattenepithel-Karzinome auffällig. — Die Verff. weisen nachdrücklich auf die bekannte Tatsache hin, daß die O.h.p. sich neben der typischen, vollen Symptomatik mit polyarthritischen Beschwerden, Periostauflagerungen an den Diaphysen der Röhrenknochen, Osteoporose, Trommelschlegelfingern und -zehen, neurovegetativen Störungen auch nur in Teilsymptomen, wie Gelenkschmerzen und Trommelschlegelfingern bemerkbar machen kann.

Im Gegensatz zu früher, wo überwiegend unspezifische und spezifische entzündliche Prozesse als pulmonale Grundleiden die O.h.p. verursachten, ist gemäß einer zusammenfassenden Darstellung von Ricklin dieser Anteil heute auf 10% zurückgegangen. Im Vordergrund stehen jetzt entsprechend der starken Zunahme des Bronchialkarzinoms die intrathorakalen Tumoren mit 82,5%. Die Häufigkeit der O.h.p. bei Bronchialkarzinomen wird sehr unterschiedlich angegeben. Die Zahlen schwanken von 1 bis 50% (Lit. bei Huckstep u. Bodkin). Immer sollten auf Grund all dieser Erfahrungen „rheumatische" Beschwerden im Verein mit Trommelschlegelfingern die Veranlassung zu einer eingehenden Lungenuntersuchung sein.

Symptome und Beschwerden der O.h.p. klingen bekanntlich nach der operativen Entfernung des Tumors auffallend rasch ab. Da sich aber die Patienten häufig bereits in einem inoperablen Zustand befinden, andererseits die Schmerzen in den Gliedern und Gelenken außerordentlich quälend sein können und auch nur schwer auf medikamentöse Maßnahmen ansprechen, wurde nach chirurgischen Palliativmaßnahmen gesucht. Dabei scheint sich die von Flavell vorgeschlagene **Vagotomie** zu bewähren. Flavell konnte in 3 Fällen unmittelbar nach einer Vagotomie bei inoperablen Bronchialkarzinomen das Abklingen der O.h.p. beobachten.

Kürzlich teilten Huckstep u. Bodkin gleichgünstige Erfahrungen bei 2 Patienten mit. In beiden Fällen handelte es sich um eine schwere O.h.p. bei Bronchial-Ca. Innerhalb von 24 bis 48 Stunden nach der auf der Erkrankungsseite durchgeführten Vagotomie waren beide Patienten weitgehend beschwerdefrei (!), obwohl der eine vorher durch Schwellung und Schmerzen in beiden Händen und Füßen weitgehend bewegungsunfähig war.

Diese günstigen chirurgischen Erfahrungen werfen auch ein neues Licht auf die umstrittene **Pathogenese** der O.h.p. Neben toxischen Einflüssen werden auch neurovegetative, endokrine sowie Kreislauf- und Arterialisationsstörungen diskutiert. Die Verff. glauben in Anlehnung an Cudkowicz u. Armstrong an eine nervös-reflektorisch vermittelte Entstehungsursache, die durch die Vagotomie unterbunden wird. Wie dem auch sei, auf jeden Fall ist mit der Beseitigung der O.h.p. durch Vagotomie bewiesen, daß humoral vermittelte Stoffwechselprodukte des Tumors kaum eine ätiologische Bedeutung haben dürften. Bemerkenswert ist in dieser Hinsicht auch die Feststellung, daß die O.h.p. bei peripheren Lungentumoren häufiger als bei zentralen gefunden wird, und daß die geringe Ausdehnung der Karzinome oft im Gegensatz zu den schweren peripheren Symptomen steht.

Bei der vielfältigen Ätiologie der **Polyneuritis** überrascht es nicht, daß über das Vorkommen dieses Krankheitsbildes auch bei **Bronchiektasen** berichtet wurde (Caughey, Wilson u. Borrie). Die Verff. weisen allerdings darauf hin, daß sie eine analoge Beobachtung im Schrifttum nicht finden konnten. Es wird über 2 Patienten berichtet, die an einem als „periphere Neuropathie" bezeichneten Beschwerdebild mit Sensibilitäts- und Reflexausfällen sowie leichteren motorischen Funktionsausfällen litten. Beide Patienten wiesen gleichzeitig bronchographisch gesicherte Bronchiektasen auf. Die Intensität der neurologischen Symptomatik stand bei einem Fall in deutlicher Abhängigkeit von der jeweiligen Schwere des entzündlichen Prozesses in den Bronchien. Die periphere Neuropathie klang nach Lobektomie bzw. antibiotischer Therapie vollständig ab.

Abschließend zu diesen Referaten über extrapulmonale Symptome von Lungenkrankheiten sei ein kasuistischer Bericht von Wildhack über **Striae atrophicae bei einer tuberkulösen Pleuritis mit Hilusprozeß** erwähnt. Es werden gleichsinnige Beobachtungen aus der Literatur zusammengestellt; demnach wurden die ersten Berichte über Striae atrophicae bei Pleuritiden bereits im vergangenen Jahrhundert gemacht. Wie meist, so waren auch im mitgeteilten Fall — einem 16j. Patienten — die Striae an der kontralateralen Thoraxseite und außerdem am rechten Oberarm lokalisiert. Das bereits mehrfach berichtete Auftreten von Striae im Verlauf einer INH-Behandlung kam ätiologisch nicht in Betracht, da die Hautveränderungen schon vor Therapiebeginn bestanden. Als mögliche Ursachen werden eine infektbedingte Überproduktion an Kortikoiden und eine Altersdisposition (Pubertät) diskutiert. In den mitgeteilten Befunden sind Funktionsanalysen der Nebennierenrinde nicht enthalten. Für die eigenartige Lokalisation werden individuelle Faktoren verantwortlich gemacht.

Bronchitis

Die **Bronchitismorbidität und -mortalität** liegt in England höher als in allen Ländern der Welt. Kürzlich wurde eine Notiz (Lancet [1958], II, S. 160) mitgeteilt, nach der die Todesrate an Bronchitis in England 4mal höher als im Ruhrgebiet und in Belgien und 20mal höher als in den skandinavischen Ländern ist. Im Gegensatz zu den meisten Ländern ist in England die Bronchitishäufigkeit auch nach dem Kriege unverändert hoch geblieben. Die sozialmedizinische Bedeutung dieser Tatsache kommt überzeugend im folgenden mitgeteilten Vergleich zum Ausdruck: 1956 gingen in England 2 Millionen Arbeitstage durch Streiks und 25 Millionen Arbeitstage durch Bronchitis verloren. Bei alten Menschen wird die Bronchitis als Todesursache nur von Herzkrankheiten, zerebralen Gefäßerkrankungen und Neoplasmen übertroffen (Howell). Es ist daher verständlich, wenn vorwiegend in der englischen Literatur Beiträge über ätiologische und therapeutische Fragen dieses Problems erschienen sind.

Christensen u. Wood vergleichen die **Bronchitismortalität in England und Wales gegenüber Dänemark.** Eingangs wird festgestellt, daß in England und Wales jährlich 25 000 Menschen an Bronchitis sterben. Diese Zahl umfaßt die Hälfte aller Exitus infolge Erkrankungen des Respirationstraktes und 5% aller Todesursachen überhaupt. Der statistische Vergleich zwischen den genannten Ländern war möglich, da hier seit mehreren Jahren die „International Certificate of Death" und die „International Classification of Diseases, Injuries and Causes of Death" benutzt werden. Das Ergebnis war eindeutig: die Bronchitismortalität lag in England 15mal höher als in Dänemark. Auch durch eine unterschiedliche Handhabung der Dokumentation bei Vorliegen mehrerer Diagnosen hinsichtlich der Todesursache und durch mögliche Unterschiede in den diagnostischen Gewohnheiten dieser Länder ließ sich diese große Differenz nur zu einem geringen Teil erklären. Vergleichsweise wurden für Neoplasmata, Geburtskomplikationen und Mißbildungen trotz gleicher Fehlermöglichkeiten durchaus korrespondierende Zahlen gefunden. Ätiologisch kann der um 100% stärkere Zigarettenverbrauch der englischen Bevölkerung mitverantwortlich gemacht werden. Die Berücksichtigung der Altersklassen, sozialer Schichten, klimatischer Faktoren und der Luftverunreinigung ergab dagegen keine statistisch verwertbaren Unterschiede in den drei Ländern.

Sicherere Rückschlüsse auf die **Ätiologie** ließen die Ergebnisse der bereits erwähnten Untersuchungen von Reid u. Fairbairn an über 500 chronischen Bronchitikern des englischen Postdienstes zu. Die Frequenz akuter Exazerbationen der chronischen Bronchitis stand bei diesem sehr homogenen Krankengut in enger Korrelation zu der Nebelhäufigkeit; Kälte und Nässe hatten nicht einen solchen Einfluß. Chronische Bronchitiker, die über 45 Jahre alt waren und in stark luftverunreinigten Gebieten arbeiteten, hatten durch ihr Bronchialleiden sowie durch Pleuritis, Pneumonie und Kreislaufschäden einen erheblich größeren Anfall an Arbeitsunfähigkeit als eine entsprechende bronchitische Vergleichsgruppe in luftreineren Bezirken. Ferner ließ sich nachweisen, daß der Grad der industriellen Luftverunreinigung einen signifikanten Einfluß auf die kurz- und langfristige Prognose der chronischen Bronchitis ausübt. Weitere Einzelheiten müssen im Original nachgelesen werden.

Gorham untersuchte die einzelnen **Substanzen der städtischen Luftverunreinigung** in ihrem Einfluß auf die Bronchitismortalität. Eine Korrelation gegenüber Teer, Asche, Sulfaten u. a. konnte dabei nicht festgestellt werden. Statistisch sichern ließ sich dagegen eine Beziehung zwischen Bronchitismortalität und dem pH-Wert der Winterniederschläge. In Gegenden mit einem Regen-pH unter 4 erreichte die Bronchitistodesrate einen maximalen Wert von 100 auf 100 000 Einwohner pro Jahr. Gebiete mit dem am wenigsten sauren Regen (pH um 7) wiesen nur eine Bronchitismortalität von 60 auf. Die niedrigen pH-Werte der Niederschläge in den Industriestädten werden auf Luftbeimengungen von Salzsäure zurückgeführt. Der Verf. vermutet, daß die lang dauernde Einwirkung solcher sauren Aerosole die Entzündungsneigung der Bronchialschleimhaut fördert.

Im Gegensatz zu der von klinischer Seite wiederholt geltend gemachten Unterhaltung von chronischen Infekten des Bronchialbaumes durch eine **Sinusitis** (Lit. bei Wehner) konnten sich Versteegh u. Swierenga nicht von einem pathogenetischen Zusammenhang

überzeugen. Bei ihrem Krankengut von 127 chronischen Bronchitikern bestand nur in 16 Fällen eine Nasennebenhöhlen-Affektion. Da in diesen Fällen außerdem durch chirurgische Maßnahmen, wie Septumkorrektur, Adenotomie und Tonsillektomie keine wesentliche Besserung des Bronchitisleidens erzielt werden konnte, betrachten die Verff. die Sinusitis bei chronischer Bronchitis nicht als Ursache des Infektes, sondern als eine nebengeordnete Teilreaktion des insgesamt betroffenen Respirationstraktes. Selbst wenn man diese These anerkennt, dürfte u. E. — unabhängig von der pathogenetischen Deutung — stets die intensive konservative und evtl. auch operative Behandlung einer derartigen „Teilreaktion" in den allgemeinen Therapieplan mit einzuschließen sein. — In diesem Zusammenhang sei auf das bekannte **Kartagener-Syndrom** mit Situs inversus, Hypoplasie der Sinus frontales mit Nasennebenhöhlen-Infektion und Bronchiektasen hingewiesen, über das von Houel vor kurzem an Hand einer typischen Beobachtung berichtet wurde.

Neben diesen klinischen und sozialhygienischen Arbeiten zur Ätiologie der chronischen Bronchitis wurde durch Engel, sowie Reid auch von **pathologisch-anatomischer Seite** zur Pathogenese dieses Leidens Stellung genommen. Engel betont bei der Darstellung des anatomischen Aufbaues der Bronchialwand besonders die normalerweise vorhandene Fältelung der Schleimhaut. Die somit größere Ausdehnung der Schleimhaut gegenüber der Bronchuszirkumferenz erlaubt dieser mühelos, ohne mechanische Beanspruchung, eine Anpassung an das inspiratorisch größere Bronchialvolumen. Der Verf. grenzt pathologisch-anatomisch den Bronchialkatarrh von der akuten Bronchitis ab. Bei dem ersten Krankheitsbild handelt es sich histologisch nur um eine Irritation der Schleimhaut ohne echte Entzündungssymptome, die sich nur in der Trachea und den Hauptbronchien bis zum Hilus abspielt. Die gesteigerte Schleimproduktion erfolgt dabei durch Drüsen und eine Umwandlung von Zylinder- in Becherzellen. Die akute Bronchitis ist demgegenüber in den mittleren und kleinen Bronchien lokalisiert. Die Drüsen sind hypertrophisch, das Epithel ist z. T. abgeschilfert, die Bronchialwand von zellulären Infiltraten durchsetzt. Durch Erosionen kann das Bild der ulzerativen Bronchitis entstehen. Die geringfügigen Erweiterungen der Bronchien im Sinne von leichten zylindrischen Bronchiektasen sieht der Autor als entscheidende pathogenetische Faktoren für das Entstehen einer chronischen Bronchitis an. Das Verstreichen der Schleimhautfalten durch die Dilatation bringt ein wichtiges mechanisches Hindernis für Staub und Bakterien in Fortfall. Eingeatmete Keime werden hier normalerweise abgefangen, expektoriert oder in ihrer Virulenz geschädigt und zerstört. Als Beweis wird das bei Gesunden völlig keimfreie Lungengewebe angeführt. Durch eine Wechselwirkung zwischen Dilatation — Infektbegünstigung — weiterer Schleimhautschädigung entsteht ein Circulus vitiosus, dem klinisch das Bild der häufig exazerbierenden, chronischen Bronchitis entspricht.

Sowohl vom ätiologischen wie vom therapeutischen Blickwinkel aus interessieren die **Untersuchungen der Bakterienflora** bei chronischer Bronchitis durch Brumfitt, Willoughby u. Bromley. Die klinische Verwertbarkeit bakterieller Sputumergebnisse ist durch Verunreinigung aus Pharynx und Mundhöhle stark beeinträchtigt. Um exakte Vorstellungen von diesen Fehlermöglichkeiten zu erhalten, haben die Verff. 42 Gesunde und 27 Patienten mit einem chronischen, bronchialen Infekt an Hand von Rachenabstrichen, Sputumuntersuchungen und Bronchialabstrichen vergleichend untersucht. Der Bronchialabstrich wurde mit einem Spezialwatteträger bronchoskopisch durchgeführt, der es gestattete, den sterilen Watteträger durch eine Verschiebemöglichkeit innerhalb des Bronchoskopes vor Verunreinigung zu schützen. Mit Hilfe dieser Technik konnte festgestellt werden, daß die Bronchien Gesunder steril sind. Bei den gleichen gesunden Probanden zeigten dagegen Sputumuntersuchungen und Rachenabstriche in einem hohen Prozentsatz bakterielle Befunde. Die sekundäre Beimischung von Erregern aus dem Pharynx ließ sich in gleicher Weise auch bei den untersuchten Bronchitikern, Bronchiektatikern und Bronchialkarzinomträgern durch häufig nachgewiesene Diskrepanzen der bakteriellen Befunde von Bronchialabstrich und Sputum nachweisen. Eine Bronchopathogenität wurde dabei überwiegend durch aus dem Pharynx stammende Pneumokokken vorgetäuscht. Die enge Verflechtung von pharyngealen und bronchialen Formelementen im mikroskopischen Bild macht den Erfolg von Sputumwaschungen sehr fraglich. Klinisch verwertbar ist die Feststellung, daß bei keimfreien Rachenabstrichen eine weitgehende Übereinstimmung zwischen Bronchial- und Sputumbefund vorlag.

In Auswertung dieser letzten Erfahrung haben Brumfitt u. Willoughby in einer weiteren Arbeit die **Untersuchungsergebnisse von Rachenabstrichen und Sputa** bei 117 Patienten mit chronischen Respirationskrankheiten mitgeteilt. Wurde der aus dem Sputum gezüchtete Keim nicht im Rachen gefunden, so nahmen die Verff. eine Bronchopathogenität an (s. o.). Unter diesem Kriterium ergab sich ein deutliches Überwiegen des Hämophilus influenzae bei 37 chronischen Bronchitikern, meist allein und nur vereinzelt in Kombination mit Pneumokokken und Bact. coli. Das Ergebnis entspricht den früheren Untersuchungen von Mulder. Die dominierende ätiologische Bedeutung des Hämophilus influenzae wird auch von Zuidema bestätigt, der methodisch eine sorgfältige Waschung des entnommenen Sputums in physiologischer Kochsalzlösung anwendet. In der Asthmagruppe (62 Pat.) und bei den Bronchialkarzinomträgern (18 Pat.) konnte Brumfitt ein Überwiegen bestimmter Bakterien nicht feststellen. Ferner verglichen die Verff. den bakteriologischen Befund mit der makroskopischen Beschaffenheit und Leukozytenbeimengung des Sputums. Daraus ergab sich erwartungsgemäß eine Korrelation zwischen bakteriologischem Ergebnis und Grad der Pusbeimengung. Im Einzelfall jedoch läßt weder die makroskopische noch mikroskopische Beurteilung einen Rückschluß auf das Vorliegen und Nichtvorliegen einer bakteriellen Infektion zu.

Folgende klinisch wichtige Konsequenzen ergeben sich zusammenfassend aus diesen bakteriologischen Untersuchungen: 1. der Bronchialbaum Gesunder ist keimfrei, 2. die Ergebnisse von Sputumkulturen sind durch pharyngeale Beimengungen hinsichtlich der Beurteilung der Bronchopathogenität mit großen Fehlerquellen belastet; damit wird auch der Wert antibiotischer Resistenzprüfungen eingeschränkt, 3. mit einer gewissen Zuverlässigkeit sind die bakteriellen Sputumergebnisse bei einem sterilen Rachenabstrich verwertbar und 4. bei der chronischen Bronchitis haben nur relativ wenige Bakterien eine ätiologische Bedeutung; es dominiert der Hämophilus influenzae, wesentlich seltener sind Pneumokokken, Bact. coli, Strepto- und Staphylokokken.

Neue Möglichkeiten bei der Therapie der chronischen Bronchitis haben sich durch die langfristige **Verabreichung von Breitband-Antibiotika** ergeben (May u. Oswald, Moyes u. Kershaw, Buchanan u. Mitarb., Naish). Im allgemeinen bevorzugt man dabei das Tetracyclin, da es dem Hämophilus influenzae gegenüber voll wirksam und außerdem bei langfristiger Medikation mit geringeren Nebenwirkungen als Oxytetracyclin, Aureomycin und Chloramphenicol belastet ist. Buchanan u. Mitarb. behandelten 21 chronische Bronchitiker 1 Jahr lang mit tägl. 2mal 250 mg Tetracyclin. Eine entsprechende Vergleichsgruppe von 15 Patienten erhielt im einfachen Blindversuch ein Plazebo. Auf den doppelten Blindversuch wurde mit Rücksicht auf evtl. Komplikationen verzichtet. Bei der sorgfältigen Beobachtung dieser Bronchitiker zeigte sich eine erheblich geringere Frequenz von akuten Exazerbationen in der Tetracyclingruppe. Der errechnete Durchschnittswert Exazerbation/pro Patient/Jahr betrug 0,33 gegenüber 1,13 in der Plazebogruppe; diese Differenz war somit statistisch hoch signifikant. Auch subjektiv fühlten sich die behandelten Patienten wesentlich wohler. Husten, Sputummenge und Pusbeimengung besserten sich. Bemerkenswerte Änderungen des physikalischen und röntgenologischen Lungenbefundes, der Vitalkapazität, des Blutbildes und der Blutsenkung konnten nicht festgestellt werden. Der mit der angegebenen Dosierung erreichte Durchschnittswert von wiederholten Bestimmungen des Tetracyclin-Blutspiegels betrug 1,345 μg/ml. Tetracyclinresistente Stämme von Hämophilus influenzae und nennenswerte Nebenwirkungen traten nicht auf.

Dieses Ergebnis bestätigt eine frühere Mitteilung von Moyes u. Kershaw. Die Verff. behandelten 90 Bronchitiker während 4 Monaten des Winters 1956/57 nach folgendem Schema: Gruppe A erhielt ein Plazebo und 0,3 g Aminophyllin tgl.; Gruppe B Tetracyclin 1 Woche 500 mg, danach 250 mg, ferner 0,3 Aminophyllin; Gruppe C Tetracyclin in gleicher Dosierung, zusätzlich 15 mg Prednisolon. 60% der beiden antibiotisch behandelten Gruppen wurden deutlich gebessert, in der Plazebogruppe nur 6%. Der therapeutische Erfolg wird z. T. als „dramatisch" bezeichnet. Der Vergleich der Gruppen B und C ergab, daß die zusätzliche Verabreichung von Prednisolon keine Vorteile bietet. Die in 60% der tetracyclinbehandelten Patienten auftretenden Durchfälle zwangen teilweise zu einer Reduzierung der Dosis. Auffallenderweise wurden auch in 39% der Plazebogruppe Diarrhoen beobachtet. Eine befriedigende Erklärung dafür kann von den Verff. nicht angegeben werden.

Es bleibt abzuwarten, ob sich diese langfristige antibiotische Behandlung durchsetzen wird, vor allem in Hinsicht auf die Nebenwirkungen. Ferner fehlen Mitteilungen darüber, wie lange die erreichte Besserung nach Absetzen der Therapie angehalten hat. Insgesamt lassen die bisher vorliegenden Erfahrungen diesen kostspieligen therapeutischen Versuch bei besonders schweren, exazerbationsfreudigen Bronchitikern während klimatisch ungünstiger Jahreszeiten gerechtfertigt erscheinen. Den finanziellen Aufwand und die Gefahr von Nebenwirkungen wird man bei diesen Kranken, bei

denen jeder erneute Infekt zu einer verhängnisvollen Verschlechterung der bereits gefährdeten pulmonalen und kardialen Funktion führen kann, in Kauf nehmen.

Die Berichte über die in letzter Zeit empfohlene **Trypsinbehandlung** chronischer Bronchitiker sind unterschiedlich (Lit. bei Goodman u. Dwyer). Dieses proteolytische Enzym, dem u. a. auch eine antiphlogistische Wirkung zukommen soll, wird zur Expektorationserleichterung bei zähem Bronchialsekret empfohlen. Die Verabreichung in Aerosolform ist durch eine häufig eintretende Reizung der Bronchialschleimhaut erschwert (Silbert). Goodman u. Dwyer untersuchten deshalb die Wirksamkeit bei intramuskulärer Anwendung; als Trägersubstanz wurde Sesamöl benutzt. 12 chronische Bronchitiker, die durch zähes Sputum Schwierigkeiten mit der Expektoration hatten, erhielten nach einer Vorbeobachtung 2,5 bis 5,0 mg Trypsin i.m. Eine wesentliche Besserung konnte jedoch durch diese Behandlung gegenüber der Standardtherapie mit Antibiotika, Expektorantien und Bronchodilatatoren nicht erzielt werden. Da auch die Injektionen z. T. sehr schmerzhaft waren, muß wohl der Anwendungsbereich dieses Fermentes auf lokale Therapie beschränkt bleiben.

Bronchiektasen

So wie primär pulmonale Krankheitsbilder zu einer außergewöhnlichen extrathorakalen Symptomatik führen können, so muß andererseits bei lokalen, ständig rezidivierenden, bronchialen Infekten auch an eine zugrunde liegende Allgemeinerkrankung gedacht werden. Als typische Beispiele sind unter diesem Gesichtspunkt die Beziehungen zwischen Bronchiektasen und Serumeiweißhaushalt sowie der Pankreasfibrose zu erwähnen.

Riva u. Mitarb. berichteten kürzlich zusammenfassend über verschiedene Formen und die klinische Symptomatik der **Defektdysproteinämien.** Ständige, von früher Kindheit an rezidivierende bakterielle Infekte können bekanntlich ihre Ursache in einem sog. Antikörpermangelsyndrom haben. Als typische klinische Symptomatik bei einer verminderten bakteriellen Infektresistenz wird von den Verff. die Kombination zwischen Bronchiektasen und sprueähnlichen, enterokolitischen Erscheinungen, bei erwachsenen Patienten die Trias Bronchiektasen, Milztumor, Lebervergrößerung sowie das gemeinsame Vorkommen von Otitis, Sinusitis und Bronchitis angegeben. Das charakteristische eiweißchemische Symptom des Antikörpermangels ist nicht die weitgehende Verminderung der Gammaglobuline, sondern die immunoelektrophoretisch nachgewiesene Abwesenheit der Subfraktionen β_2A und β_2M. So konnten sowohl Fälle von Antikörpermangelsyndrom mit normaler oder sogar überhöhter Gammaglobulinkonzentration als auch Hypogammaglobulinämien ohne Antikörpermangel nachgewiesen werden. Der Antikörpermangel wird gesichert durch das Fehlen der Isoagglutinine im ABO-System, den negativen Antistreptolysintiter und die Kontrolle der Immunantikörper nach Impfungen. Auf weitere Einzelheiten kann in diesem Rahmen nicht eingegangen werden. Therapeutisch bietet die Substitutionstherapie mit Gammaglobulinen die Möglichkeit, diesen Bronchiektatikern entscheidend zu helfen.

Kasuistische Mitteilungen über **Bronchiektasen bei Hypogammaglobulinämien** wurden kürzlich von Vosti u. Mitarb. sowie Meulemeester gemacht. Unter 29 papierelektrophoretisch untersuchten Bronchiektatikern fand Vosti 2 Patienten mit stark verminderter Gammaglobulinkonzentration. Zwei weitere Fälle mit einer Verminderung dieser Eiweißfraktion wiesen wiederholte pulmonale Infekte, aber keine Bronchiektasen auf. Bei 3 von diesen 4 Beobachtungen lag gleichzeitig eine Erhöhung der α_1- und α_2-Globuline vor, während bei den übrigen Bronchiektatikern die α_2- und γ-Globulinkonzentration leicht gesteigert und die Albumine signifikant vermindert waren. Das C-reaktive Protein war bei 22 von 26 Patienten vorhanden, auffallenderweise auch bei 3 der Hypogammaglobulinämien. Eine andere typische Beobachtung teilte Meulemeester an Hand eines 12j. Patienten mit, der wegen akuter Enteritis (!) eingewiesen wurde, nachdem er eine Pneumonie durchgemacht hatte. Bei späteren Untersuchungen wurden Bronchiektasen und eine Hypogammaglobulinämie gefunden. Der unter 50 E liegende Antistreptolysintiter und die stark verminderten Isoagglutinine mußten im Sinne eines Antikörpermangelsyndroms bewertet werden.

Auf einer ganz anderen, aber auch extrapulmonalen, pathogenetischen Grundlage stehen die **kindlichen Bronchiektasen bei Pankreasfibrose.** Klinke u. Mitarb. erörterten dieses eigenartige Krankheitsbild an Hand einer eigenen Beobachtung, unter besonderer Berücksichtigung der pathogenetischen Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Erscheinungsformen. Neben dem fast stets letal endenden Mekoniumileus, der Steatorrhoe und Änderungen der Elektrolytzusammensetzung des Schweißes kommt es bei einem Drittel der Patienten bereits in der Säuglingszeit, sonst regelmäßig später zur Ausbildung von Bronchiektasen. Weitere Komplikationen, wie Abszedierungen, eitrige Pleuritiden u. a. führen zu einer vorherrschenden pulmonalen Symptomatik. Wahrscheinlich liegt eine rezessiv-vererbte Genmutation vor, die eine enzymatische Stoffwechselentgleisung sämtlicher schleimbildenden Zellen mit zystischer und fibröser Entartung zur Folge hat, darunter auch der Schleimdrüsen der Trachea und Bronchien. Das gegenüber der Pankreassymptomatik verzögerte Einsetzen der Lungenkomplikationen kann nicht auf eine A-Hypovitaminose infolge Fermentmangel zurückgeführt werden, sondern beruht auf der zerstörenden Wirkung des gestauten Sekretes, das sich in den Bronchien im Gegensatz zum Pankreas erst nach dem Einsetzen der Atemtätigkeit bemerkbar machen kann.

Einen Überblick, inwieweit klinisch **postpneumonisch** mit dem **Auftreten von Bronchiektasen** gerechnet werden muß, erlauben die Untersuchungen von Rubermann, Shauffer u. Biondo an dem großen Material von 1711 akuten Lungenentzündungen. Auf Grund der klinischen Symptome konnten bei 69 dieser Patienten Bronchiektasen angenommen werden. Dieser Verdacht ließ sich bei 29 Patienten bronchographisch sichern, das sind 1,7% aller im gleichen Zeitraum beobachteten Pneumonien.

Hinsichtlich des klinischen Bildes beschränkt sich das Interesse auf atypische Verläufe. Unter diesem Blickwinkel verdient eine Zusammenstellung von Gillis u. Miller über die in der Mayo-Klinik beobachteten sog. **trockenen Bronchiektasen** („dry bronchiectasis") Erwähnung. An Hand der Literatur wird gezeigt, daß die Kriterien der einzelnen Autoren für das Vorliegen von trockenen Bronchiektasen sehr unterschiedlich und z. T. fragwürdig sind. Eine vergleichende Übersicht ist somit kaum möglich. Schon allein das Verschlucken des Sputums kann eine fehlende Hypersekretion vortäuschen. Demgegenüber wiesen die meisten der 22 in der Mayo-Klinik beobachteten Fälle nicht einmal einen trockenen Husten auf. Außerdem konnte bei 16 dieser Patienten bronchoskopisch die Abwesenheit von entzündlichen und hypersekretorischen Veränderungen der Bronchialschleimhaut auch objektiv bestätigt werden. Die 22 Patienten entsprachen 3% aller im gleichen Zeitraum klinisch beobachteten Bronchiektatiker. Am häufigsten führte eine Hämoptoe zur Diagnose der Bronchiektasen. 7 Patienten gaben überhaupt keine pulmonalen Beschwerden an; hier war ein Zufallsbefund bei der Routine-Röntgenuntersuchung die Veranlassung zur Bronchographie. Die Verff. können die Angaben anderer Autoren nicht bestätigen, daß vorwiegend Bronchiektasen in den Oberlappen geringe Symptome verursachen. Unter ihrem Krankengut fanden sich trockene Bronchiektasen am häufigsten im rechten Mittel- und beiden Unterlappen.

Trockene Bronchiektasen können nach den Erfahrungen von Hessén besonders in den apikalen Segmenten der Unterlappen durch Verschluß nach Blutungen entstehen. Die auf diese Weise entstandenen, runden und unscharf begrenzten Verschattungen müssen differentialdiagnostisch gegen spezifische Infiltrate und Neoplasmata abgegrenzt werden. Abgesehen von der bronchographischen Diagnose ist röntgenologisch die schnelle Rückbildung und das erneute Auftreten dieser Verschattungen für bronchiektatische Verschattungen verdächtig.

Einen Überblick über die **operativen Behandlungsergebnisse bei Bronchiektasen** lassen die an einem genügend großen Krankenmaterial durchgeführten Untersuchungen von Gudbjerg (112 Pat.), Sauvage u. Mitarb. (95 Pat.) und Helm u. Thompson (159 Pat.) zu. Besonders sorgfältig und über einen langen Zeitraum ist der postoperative Verlauf der 159 Bronchiektatiker von Helm und Thompson verfolgt worden. Sämtliche Patienten wurden von einem Chirurgen in der Zeit von 1939 bis 1952 operiert. Das Mittel der postoperativen Beobachtungszeit betrug 6 Jahre ($2\frac{1}{2}$ bis 16 J.). Die Operationsmortalität einschließlich späterer Todesfälle belief sich auf 5,5%. 146 Bronchographien, die durchschnittlich 5 Jahre nach der Operation auf der Resektionsseite, z. T. auch kontralateral durchgeführt wurden, waren neben subjektiven Angaben und klinischen Befunden ein sicherer objektiver Anhalt für die Beurteilung des Operationserfolges. Von 118 Erwachsenen wurden 49 geheilt, 29 erheblich gebessert, 19 gebessert, 11 blieben unverändert, 2 verschlechterten sich und 8 starben. Bei 29 Kindern konnten 15 Heilungen und 12 Besserungen erreicht werden; 1 Kind starb, in einem weiteren Fall trat keine Änderung des Befindens ein. Bei den restlichen Patienten handelt es sich um 12 Palliativ-Resektionen, die mit Ausnahme von 2 Patienten einen Nutzeffekt erkennen ließen.

Wichtigste Voraussetzung für den operativen Erfolg war ein lokalisierter bronchiektatischer Prozeß, so daß das erkrankte Lungengewebe vollständig reseziert werden konnte. Als entscheidender, die Operationsergebnisse verschlechternder Faktor erwies sich ferner

eine gleichzeitig bestehende chronische Bronchitis. Von 100 bronchographisch auf der Resektionsseite kontrollierten Fällen hatten 25 eine chronische Bronchitis; hier trat postoperativ in 48% eine Verschlechterung ein, gegenüber nur 19% von 75 Patienten ohne begleitende Bronchitis. Die Verff. betonen daher nachdrücklich, daß bei der präoperativen Bronchographie sorgfältig nach Hinweisen für eine chronische Bronchitis gesucht werden muß. Die Gefahr postoperativer Dilatationen dieser erkrankten Bronchien steigt mit dem Umfang der Resektion.

Schrifttum: Extrapulmonale Symptomatik von Lungenkrankheiten: Allibone, A. u. Flint, F. J.: Lancet (1958), II, S. 179. — Bacchus, H.: Arch. int. Med., 102 (1958), S. 194. — Browne, J. S. L. u. Vineberg, A. M.: J. Physiol., 75 (1932), S. 345. — Cameron, A. J.: Brit. J. Ophthal., 17 (1933), S. 167. — Carter, Ch. C. u. Fuller, Th. J.: Neurology (Minn.), 7 (1957), S. 169. — Caughey, J. E., Wilson, R. F. u. Borrie, J.: Thorax, 13 (1958), S. 59. — Conn, H. O., Dunn, J. P., Newman, H. A. u. Belkin, G. A.: Amer. J. Med., 22 (1957), S. 524. — Cudkowicz, L. u. Armstrong, J. B.: Brit. J. Tuberc., 47 (1953), S. 227. — Flavell, G.: Lancet (1956), I, S. 260. — Flint, F. J. u. Warrack, A. J. N.: Lancet (1958), II, S. 178. — Gehrig, D. u. Kaulbach, W.: Ärztl. Wschr. (1958), S. 756. — Huckstep, R. L. u. Bodkin, P. E.: Lancet (1958), II, S. 343. — Kety, S. u. Schmidt, C. F.: J. clin. Invest., 27 (1948), S. 484. — Leggat, P. O.: Lancet (1958), I, S. 672. — Reid, D. D. u. Fairbairn, A. S.: Lancet (1958), I, S. 1147. — Ricklin, P.: Schweiz. med. Wschr. (1955), S. 764. — Ryder, H. W. u. Mitarb.: Arch. Neurol. Psychiat., 68 (1952), S. 165. — Wenk, E.: Münch. med. Wschr. (1957), S. 1851. — Wildhack, R.: Ärztl. Wschr. (1958), S. 916. — Bronchitis: Brumfitt, W., Willoughby, M. L. N. u. Bromley, L. L.: Lancet (1957), II, S. 1306. — Brumfitt, W. u. Willoughby, M. L. N.: Lancet (1958), I, S. 132. — Buchanan, J., Buchanan, W. W., Melrose, A. G., McGuinness, J. B. u. Price, A. U.: Lancet (1958), II, S. 719. — Christensen, O. W. u. Wood, Ch. H.: Brit. Med. J. (1958), I, S. 620. — Engel, S.: J. clin. Path., 11 (1958), S. 302. — Goodman, C. u. Dwyer, J.: Canad. med. Ass. J., 79 (1958), S. 6. — Gorham, E.: Lancet (1958), II, S. 691. — Houel, J.: Sem. Hôp. Ann. Chir. (1957), S. 519. — Howell, T. H.: Brit. J. Tuberc., 51 (1957), S. 232. — May, J. R. u. Oswald, N. C.: Lancet (1956), I, S. 814. — Moyes, E. N. u. Kershaw, R. A.: Lancet (1957), II, S. 1187. — Mulder, J.: Proc. roy. Soc. Med., 49 (1956), S. 773. — Naish, J.: Practitioner, 179 (1957), S. 666. — Reid, D. D. u. Fairbairn, A. S.: Lancet (1958), I, S. 1147. — Reid, L.: Postgrad. Med. J., 34 (1958), S. 24. — Silbert, N. E.: Dis. Chest., 29 (1956), S. 520, Ann. N. Y. Acad. Sci., 68 (1957), S. 238. — Versteegh, M. u. Swierenga, J.: Ned. T. Geneesk. (1957), S. 31. — Wehner, G.: Dtsch. Gesundh.-Wes. (1958), S. 232. — Zuidema, P.: Acta davos., 17 (1958), Nr. 1. — Bronchiektasen: Gillis, D. A. u. Miller, R. D.: J. Amer. med. Ass., 167 (1958), S. 1714. — Gudbjerg, C. E.: Acta radiol. (Stockh.), Suppl., 143 (1957), S. 11. — Helm, W. H. u. Thompson, V. C.: Quart. J. Med., 27 (1958), zit. nach Lancet (1958), II, S. 734. — Hessén J.: Acta radiol. (Stockh.), 48 (1957), S. 7. — Klinke, K., Gaigalat, H. D. u. Brüster, H.: Dtsch. med. Wschr. (1958), S. 1604. — De Meulemeester, D. F.: Ned. T. Geneesk., 102 (1958), S. 1076. — Riva, G., Barandun, S., Cottier, H. u. Hässig, A.: Schweiz. med. Wschr. (1958), S. 1025. — Rubermann, W., Shauffer, J. u. Biondo, Th.: Amer. Rev. Tuberc., 76 (1957), S. 761. — Sauvage, R., Merlier, M., Le Brigand, H. u. Wapler, C.: Rev. Praticien (1957), S. 1807. — Vosti, K. L., Pearson, J. C., Lepper, M. H., Dowling, H. F. u. Jackson, G. G.: Amer. J. med. Sci., 234 (1957), S. 656.

Anschr. d. Verff.: Prof. Dr. med. A. Sundermann u. Dr. med. G. Panzram, Erfurt, Med. Klinik der Med. Akademie.

Chirurgie

von E. SEIFERT

Operationssaal: Früher habe man, meint Hügin, die Operationsräume überhitzt gehalten in der Annahme, der Kranke könne sich sonst erkälten. Für das Personal aber sei eine **Raumwärme** von 22° angenehm und weniger ermüdend, zumal wenn eine relative Feuchtigkeit von 60—65% eingehalten werde. Es fragt sich meines Erachtens aber, ob diese 22° mit Rücksicht auf den fast unbekleideten Kranken genügen.

Bezüglich der **Händeasepsis** darf, nach Göpel, nicht außer acht gelassen werden, daß beim Klinikpersonal die pathogenen antibiotikresistenten Staphylokokken den hauteigenen (und nicht den sog. Anflugkeimen) zuzurechnen sind, aus diesem Grunde auch nicht durch mechanische Reinigung ausgeschaltet werden können. Deshalb sind Desinfektionsmittel im Rahmen der chirurgischen Händewaschung nicht zu entbehren. Bei ihrer Auswahl ist zu beachten, daß PhisoHex nicht zuverlässig arbeitet, daß Riseptin am Seifen- wie am Eiweißfehler leidet und außerdem gerne zu Hautreizungen führt. Göpel hält den 80% Alkohol, dessen Verdünnungsgrad — 80% — genau eingestellt bleiben muß, noch immer für das Beste. Der schwache Punkt scheint mir nur zu sein, daß eine verläßliche Filtersterilisation des Alkohols eine Voraussetzung ist, die im klinischen Betrieb schärfster Überwachung bedarf.

Wenn auch das Wort **„Kunstfehler"**, das im Gesetz gar nicht vorgesehen ist, verschwinden sollte, so widmet ihm Hellner doch Ausführungen, die durch treffende Beispiele, zwingende Folgerungen und klare Forderungen beachtenswert sind.

Postoperative Krankheit: Die den **Nasenweg** benützende **Sauerstoffatmung** mit Sonde hat ihre Nachteile, wie bekannt ist. Mitverantwortlich für die Gefahren ist die falsche Lage des Schlauchs, denn sie kann zur Ursache tödlicher Magenaufblähung werden. Von Marrs' sieben Beobachtungen dieser Art gingen sechs auf derartige Weise zugrunde. Um solchen peinlichen Ausgang zu vermeiden, beachte man: Die Katheterspitze darf nicht tiefer eingeführt sein als bis zum Epipharynx, d. h. nur eben hinter den weichen Gaumen. Sollte sie bis zum Zungengrund und zur Epiglottis reichen, so wird der Hypopharynx gedehnt, und die eingeblasene Luft (O_2) gelangt ungehindert in den Ösophagus und Magen.

Vor dem Noradrenalin hat das **Novadral** u. a. auch den Vorzug, daß es, im Tierversuch intrakutan eingebracht, **keine Hautnekrosen** erzeugt. Auch im klinischen Erfahrungsbereich sah Credner nach lang andauernden novadralhaltigen Infusionen keine ischämische Nekrose.

Nach mittleren und größeren Eingriffen wird am ersten und zweiten Tag Kalium vermehrt ausgeschieden. Wenn daraufhin am dritten und vierten Tag eine Hypokaliämie auftritt, so wird diese Verschiebung im allgemeinen ohne besondere Nachhilfe ausgeglichen. Ernsthaft zu überwachen ist die Salz- und besonders die **Kalium-Stoffwechselentgleisung** jedoch im Falle von Verwicklungen wie Peritonitis, Ileus, Säfteverlust aus Fisteln usw. (Carstensen). Sorgfältig ausgewählte Elektrolyt-Infusionslösungen sind sodann nicht zu entbehren. Nähere technische Angaben über deren günstigste pH-Werte, Koppelung mit Monosacchariden u. a. finden sich in der Zusammenstellung von Dummer.

Blutersatz: Der Frage, ob vorangegangene Verabreichung kolloidaler Plasmaersatzmittel das Ergebnis der **Blutgruppenbestimmung** gefährdet, ist Pettenkofer nachgegangen. Er fand aber keinen Anlaß, unter diesen Umständen etwaige Fehlbestimmungen zu befürchten. Freilich muß die Blutgruppenprüfung sich an die anerkannten Regeln halten. Deshalb ist u. a. notwendig, die Proben nicht mit Vollblut, sondern nur mit verdünntem Blut anzustellen; eine Forderung, auf die ich ebenfalls selbst, schon 1943, im chirurgischen Fachkreis hingewiesen hatte, zumal die den Testseren beigegebenen Anweisungen diesen Gesichtspunkt völlig außer acht ließen.

Als **Eiweißersatz** können infundierte **Aminosäuren** durchweg empfohlen werden; sie dürfen als hochwertig angesehen werden, sind billig und, als unbegrenzt verfügbar, heute erhältlich (Steinbereithner).

Nach Blutübertragung bei (12) Verletzten und (4) Verbrennungsgeschädigten beobachtete Sevitt einen Ikterus, und zwar **Parenchymikterus**, der trotz einwandfreier Blutgruppenverträglichkeit aufgetreten war, nach Verlauf einer Woche aber von selbst wieder verschwand. Als Hauptursache wird eine Leberschädigung durch den Verletzungsschock angesehen. Außerdem dürfte die Überladung des Bluts mit Bilirubin, freigeworden aus den zugrunde gegangenen Erythrozyten des Konservenbluts, mitgespielt haben. Auch ein Zusammenhang mit der Narkose und der Operation muß angenommen werden.

Plastik: Zur freien Hautübertragung empfiehlt Mollowitz ein leistungsfähiges **Elektrodermatom**, das allen Zwecken gerecht wird. Für die beschränkten Anzeigen innerhalb der Unfallchirurgie, besonders der Handchirugie, wird das einfache **Hauttransplantationsmesser** von Schink gute Dienste tun. Es arbeitet ohne Klebstoff und besteht zur Hauptsache aus einem mit der Hand geführten Messer und einer mit ihm verschieblich verbundenen Rolle. Der verstellbare Abstand beider dient der Dickeneinstellung. Diese ist wählbar zwischen 0,5 und 1,0 mm, so daß sowohl Spaltlappen zur Thierschung als auch Dermatomstreifen bis zur Dicke der Wolfe-Krause-Lappen entnommen werden können.

Bemerkenswertes teilt Murray über **Nierenverpflanzung** homoplastischer Art mit. Bekanntlich schützt auch nahe Verwandtschaft nicht vor Mißerfolg (16 Todesfälle) wegen der Gewebsunverträglichkeit. Als aber Murray bei sieben eineiigen Zwillingspaaren in die Lage kam, eine gesunde Niere überpflanzen zu müssen und zu können, erreichte er danach nicht nur Einheilung, sondern in sechs Fällen auch gute Nierenfunktion, diese durch Röntgenuntersuchung erhärtet. Leider bekamen zwei dieser Empfänger dieselbe Nierenerkrankung auch an der überpflanzten Niere, so daß vier der Operierten noch leben, einer nunmehr dreieinhalb Jahre. Eine dieser Kranken gebar eineinhalb Jahre nach der Operation ein gesundes Kind.

Infektion: Zwischen Empfindlichkeit bzw. **Resistenz** gegenüber **antibiotischen Mitteln** einerseits und andererseits Anfälligkeit gegen **Desinfektionsmittel** besteht, wie zu vermuten gewesen war, keinerlei Zusammenhang (Lawrence). Penicillinempfindliche und -resistente Keime verhalten sich somit gleichartig gegen chemische Desinfektionsmittel, was immerhin einmal bewiesen werden mußte.

Als im klinischen Betrieb für die Dauer von 16 Monaten auf alle **Penicilline** verzichtet worden war und diese durch Erythromycin ersetzt wurden, gewannen die Staphylokokken ihre Empfindlichkeit gegen Penicillin nicht wieder, geschweige denn ließen sich ausrotten (Linzenmeier). Im großen gesehen, bedeutet infolgedessen eine solche zeitweilige Umstellung bestenfalls eine Verlagerung des Staphylokokkenproblems, das uns als sog. Hospitalismus gegenwärtig so stark beschäftigt.

Mit Recht kann Sherman den **Wundstarrkrampf** als eine vermeidbare Krankheit bezeichnen. Schon der Weltkrieg bewies dies

durch die bekannte Immunisierung der nordamerikanischen Truppen, da bei ihnen die Tetanussterblichkeit eigentlich 0% betrug. Ausgebrochene Erkrankung überstehen zu lassen, sind wir heute weitgehend in der Lage, wenn alle neuzeitlichen ärztlichen und pflegerischen Heilmittel zielbewußt eingesetzt werden: Neutralisation des umlaufenden Toxins, Aufhebung der Krämpfe, frühzeitige Tracheotomie, kurzum Zeitgewinn.

Geschwülste: Ein großes **Bauchwandhämangiom,** dessen Ausschneidung auf Bedenken stieß, konnte Orlowski dadurch beseitigen, daß er — nach Prüfung des unbeteiligten Bauchfells — in die vom M. rectus ausgehende Geschwulst 150 ccm siedendheiße NaCl-Lösung einspritzte und außerdem Umstechungen anlegte. Der Nachuntersuchungsbefund befriedigte vollauf.

Aus Frankes Zusammenstellung über 609 **Karzinome des Bauchraums** (aus 1163 großchirurgischen Eingriffen insgesamt) entnimmt man, daß 35% operabel, 45% einem Palliativeingriff zugänglich waren. Fortgeschrittene Krankheitsstufen und höheres Lebensalter lassen ziffernmäßig natürlich eine gesteigerte Gefährdung erkennen. Im einzelnen: Die Operationssterblichkeit der Krebsmagenresektion übertrifft die des Geschwürsmagens um das Vierfache; beim gutartigen Verschluß ist die Sterblichkeit mit 9% nicht entscheidend geringer gegenüber dem Tumorikterus von seiten der Gallenwege mit 11%. Dagegen bedingt ein gleichzeitiger Ileus bei einem Darmkrebs eine Verschlechterung von 15% auf 32%.

Da im angelsächsischen Schrifttum bisher nur 19 Fälle von **Ewing-Sarkom** des Knochensystems mit Zehnjahresheilung bekannt sind, berichtet Harrison über eine gleichartige Beobachtung bei einem 23jährigen. Von seinen zwei Lungenaussaaten konnte die eine operativ, die andere durch Bestrahlung beseitigt werden. Der Mann wird jetzt für geheilt gehalten, da ein Todesfall nach mehr als 10j. Krankheit überhaupt nicht bekanntgeworden ist.

Kleine Chirurgie: Die Bedrohung einer jeden **Prednisolonbehandlung** durch Infektionsgefahr ist bekannt. Deshalb fordert Kos an Hand von 100 Fällen ausnahmslos operative Asepsis (vom Händewaschen bis zur Mundbinde, trocken sterilisierte Spritze und Schlitztuch). Außerdem wird vorbeugend Streptomycin empfohlen, da bei auftretender Infektion zumeist Staphylokokken beteiligt sind.

Für die Sprechstundenbehandlung der **Fissura ani** befürwortet Perow die Novocain-Alkohol-Behandlung, die sich an 226 Kranken zu mehr als neun Zehntel bewährt hat. In 5—7 mm Abstand von der Schrunde wird die anale Subkutis und der subkutane Sphinkteranteil mit 10 ccm 1—2% Novocain infiltriert. Die Nadel bleibt stekken, um in der Tiefe von 8—10 mm (andernfalls Hautnekrose!) nach 1—2 Minuten einige Tropfen Alkohol 70% abzusetzen. Indessen scheint mir die alleinige Schrundenbehandlung das Übel nicht an der Wurzel, d. h. der Sphinkterstarre, zu packen.

Bei **Röntgenstrahlenschädigung** scheint eine **Novocain-**Unterspritzung der Wunde oder Wundreste förderlich zu sein, denn Schedel sah danach beschleunigte Reinigung und Gewebsregeneration.

Die Sklerotherapie mit **Dondren** wird in der Sprechstundenchirurgie manches dankbare Arbeitsfeld finden. An Hand seiner ausgedehnten Erfahrungen empfiehlt sie Kneise z. B. bei Mastdarmvorfall der Kinder wie der Erwachsenen, gleichsinnig auch beim Schleimhautvorfall des Kunstafters; auch für die weibliche Blasenschließmuskelschwäche, bei Fisteln (unter Vorbehalt), bei Varizen, Hydrozelen, Hämorrhoiden und Ganglien hat sich das Dondren bewährt. Seine Dosierung muß allerdings sorgfältig gehandhabt werden. Anhaltspunkte geben im allgemeinen auch hier die Anweisungen des Herstellers.

Brustdrüse: Den Möglichkeiten von **Lungenherden** bei inoperablem **Brustdrüsenkrebs** wird meistens wenig Beachtung geschenkt. Unter 50 derartigen Fällen fand Wenz zwar 43mal Knochenaussaat, aber im Gegensatz zur Waltherschen Regel nur 13mal Lungenherde; diese sind manchmal nur sehr klein. Für das Auftreten einer Lungenaussaat scheint übrigens der feingewebliche Krebsbefund belanglos zu sein.

Auf die oftmals übersehene **Krebsentwicklung in aberrantem Brustdrüsengewebe** macht Chiari an Hand von drei Beobachtungen aufmerksam. Bei angeblich neuralgischen oder rheumatischen (einseitigen) Armschmerzen sollte man stets an eine solche Deutungsmöglichkeit denken, zumal der Lobus axillaris der Brustdrüse vorzugsweise betroffen zu sein pflegt.

Eine rezidivierende, fieberhafte, knotenförmige **Pannikulitis der Brustgegend** mit beidseitiger Brustdrüsenbeteiligung beschreibt Andermann. Das Krankheitsbild dürfte m. E. an die Mondorsche Krankheit erinnern, die in solcher Weise an der Brust auch schon veröffentlicht ist. Mit Antibiotik, Umschlägen und Schilddrüsenpräparaten konnte im Berichtsfall einer 49jährigen Besserung erzielt werden.

Die beidseitige **Unterbindung der A. mammaria interna** zur Behandlung der Angina pectoris darf in diesem Zusammenhang eingefügt werden. Auch in Westdeutschland scheint sie sich einzuführen. Dohrmann empfiehlt auf Grund von 20 Operationen den Eingriff (mit durchweg günstigem Frühergebnis) als gefahrlos. Bei sauberer Arbeit ist er es auch, wie ich aus eigener Erfahrung bestätigen kann. Da aber immerhin — neben einer Pleuraverletzung — eine Beschädigung der Mammaria-Gefäße denkbar ist, scheint mir die Freilegung im dritten Zwischenrippenraum (anstelle des vorgeschlagenen zweiten) doch zweckmäßiger. Nicht bloß, weil hier die Arterie leichter aufzufinden ist, sondern auch deswegen, weil notfalls zur Blutstillung und Unterbindung ober- wie auch unterhalb der Verletzungsstelle noch der zweite und vierte Interkostalraum zur Verfügung steht. Im ersten ist das Gefäß schwieriger freizulegen.

Bauch: Verdienstlich ist, daß Herrmann das Krankheitsbild der **Hämatoporphyrie** im Rahmen des sog. **akuten Oberbauchs** in Erinnerung bringt. Auch in seinem eigenen Beobachtungsfall einer 60jährigen wurde dieser Zusammenhang zunächst verkannt. Die heftigen, örtlich nicht erklärbaren Leibschmerzen zusammen mit Erbrechen, mit neurotischen und psychotischen Erscheinungen, vor allem aber der schwarzbraune Harn sind Merkmale, die immer an das Syndrom, auch wenn es als selten gilt, denken lassen müssen.

Die **Mekoniumperitonitis** des Neugeborenen bietet zunächst ein unklares Bild; im Vordergrund die Bauchauftreibung und, was leicht übersehen wird, auffallend wenig Mekoniumabgang. Liegt, wie auch in Rehbeins beiden Fällen gleichzeitig eine Skrotalhernie vor, so schimmert die dünne Bedeckung grünlich durch — ein höchst einprägsamer Befund und zugleich das eindeutigste Merkmal der Mekoniumperitonitis. In den ersten 24—48 Stunden ist die Operationsprognose keineswegs schlecht. Operativ muß der Bauchfellraum von seinem Fremdinhalt gesäubert werden.

Magen: Die im Schrifttum schon mehrfach erörterte Frage, ob zwischen **Magengeschwür bzw. -krebs** und **Blutgruppe** ein Zusammenhang tatsächlich bestehe, greift Coroianu erneut auf, indem er 112 Geschwürs- und 43 Krebskranke prüfte. Magenkrebs mit Anazidität scheint hiernach in der Tat in engerer Beziehung zur Blutgruppe A zu stehen. Weniger überzeugend war m. E. der Befund bei Magengeschwüren, die vielleicht eher zur Blutgruppe 0 gehören. Über die tieferen Gründe ist man nach wie vor im unklaren.

Bei 130 **Massenblutungen** aus dem Magen fand Karlson eine Gesamtsterblichkeit von 14%. Unter dem Blickwinkel des Behandlungsverfahrens stellte auch er ein besseres Abschneiden der Frühoperation fest (11% Sterblichkeit), weil sie außerdem auch weitere gefährliche Blutungen ausschaltet. Bemerkenswert ist auch die Tatsache, daß kein Kranker, der weniger als 40% der regelrechten Erythrozytenzahl verloren hatte, zugrunde ging, gleich wie er behandelt wurde.

Wenn Meissner die funktionellen Operationsergebnisse nach **Billroth I** und **Billroth II** einander gegenüberstellt, so erscheint das letztere Verfahren mit einer viermal höheren Ziffer von Sturzentleerung (dumping syndrome) und mit mangelhafter Fettresorption belastet; wohingegen nach Billroth I Frühkomplikationen und Rückfallgeschwüre häufiger gesehen werden. In der Eiweißresorption halten sich beide Verfahren die Waage. Zugunsten des Billroth II muß die Schaffung zuverlässigerer Duodenumverhältnisse gebucht werden. Dagegen zuerkennt Bugyi an Hand von 662 Resektionen nach **Billroth I** dieser, als anatomisch und physiologisch über allen anderen Verfahren stehend, den Vorrang. Ausschlaggebend für Erfolg und Mißerfolg bei Billroth I ist allerdings die Voraussetzung: keine lässige, sondern gewissenhaft überlegte Anzeigenstellung. Anschaulich wird überdies auch die erprobte Nachbehandlung mit allen ihren Klippen geschildert. Daß grundsätzlich Penicillin zur „Vorbeugung" gegeben wird, nimmt wunder.

Daß das zeitliche Ausmaß der **Magenentleerung** nach der Resektion und somit ein etwaiges dumping syndrome abhängig ist von der Weite der **Anastomosenöffnung,** ist nicht neu. Wenn aber Abbott deren Lichtung auf nicht mehr als 2 cm Länge zu bemessen fordert, so scheint dies als Folgerung doch wohl allzu scharf gefaßt. Um den **Einschnürungs**möglichkeiten der anastomosierten Dünndarmschlinge zwischen Mesokolonrand und A. colica media zu entgehen, rät Heinzelmann zur suprakolischen Anastomose; sie muß spannungslos angeheftet werden, auch nicht zu weit distal vom Colon transversum und auch nicht zu weit rechts.

Über 74 **Magenpolypen** berichtet Carlson; von 49 Einzelpolyzen zeigten 8, d. h. 16%, Krebsentwicklung, von 22 multiplen Polypen nur 2, d. h. 9%. Zur Behandlung ist also die Magenresektion auf alle Fälle das beste. Aber es darf nicht unterlassen werden, den kardialen Magenstumpf aufs genaueste auf Restpolypen zu prüfen. Die Pseudopolyposis (hypertrophische Gastritis) ist demgegenüber kein Polypenleiden und ist auch kein vorkrebsiger Zustand.

Die Resezierbarkeit des **Ca ventriculi** beziffert Rapant auf 44%, möchte aber — mit Recht — die grundsätzliche Gastrektomie, die nur bei Kardia-Ca notwendig ist, nicht angewandt wissen. Die Jejunum-Zwischenschaltung nach *Longmire* hat sich bewährt; sie erhöht das Operationswagnis nicht, verbessert aber die funktionellen Ergebnisse in mehrfacher Beziehung, wie bekannt.

Dünndarm: Die seltene **Spontanruptur** des Dünndarms kommt wohl nur bei gleichzeitigem Leistenbruch (Bruchband!) oder innerer Hernie vor. Einen Leistenbruch hatte auch der von Kelemen mitgeteilte 37j. Kranke, der mit Peritonitis eingeliefert worden war. Das sondendicke Loch im Dünndarm ließ sich erfolgreich durch Naht verschließen.

Jackson überblickt 126 Fälle von **Ileitis terminalis** chronica; in rund zwei Dritteln konnte reseziert werden. Es ergab sich eine Operationssterblichkeit von 4,5%, wogegen nach Ausschaltungsoperation 7% der Operierten zugrunde gingen. Die Prognose scheint bei Älteren besser als in jüngeren Jahren. Bemerkenswert ist, daß in beinahe der Hälfte der Fälle auch das Kolon mitbetroffen war.

Die **umfangreiche Dünndarmresektion** (von 3 m Länge) wegen Ileus bei Verwachsungsbauch einer 40jährigen bedingte, wie jedem mit solcher Lage Vertrauten geläufig ist, eine überaus langfristige und schwierige klinische Nachbehandlung, um das Leben zu erhalten. Aber jetzt, zwei Jahre später, ist leidliches Wohlbefinden erreicht, wenn ärztlich ständig überwachte Lebensführung gesichert ist. Vom Jejunum waren 44 cm, vom Ileum 63 cm belassen worden (Altorjay).

Wurmfortsatz: Nicht schlecht ist Bernascheks Vorschlag zur **Sicherung schwer übernähbarer Appendixstümpfe.** Der mediale Rand des peritonealen Bauchdeckenschnitts wird, in etwa 2 cm Abstand von der verdächtigen Stumpfübernähung, am Zökum mit Einzelknopfnähten befestigt. Der laterale Peritoneumrand wird danach mit Klemmen hochgezogen, die weitere Umsäumung des Zökums aber nicht mit seinem freien Rand fortgesetzt, sondern durch lineares Annähen des Parietalperitoneums am Zökum, und zwar in einem Abstand von 2—3 cm vom Peritonealschnittrand entfernt, beendet. Hierdurch wird eine gewisse Extraperitonealisierung erreicht. Zum zusätzlichen Schutz der Stumpfversenkungsstelle und der entzündlich infiltrierten, nun schon extraperitonealisierten Zökumwand wird der überschüssige, durch die Klemmen hochgezogene, 2—3 cm breite lateralwärtige Peritonealstreifen nach medial und über die Versenkungsstelle des Wurmfortsatzstumpfs geschlagen und mit Knopfnähten nahe dem medialen Peritonealrand am Zökum verankert. Dies bewirkt überdies eine Entspannung der gefährdeten Stumpfversenkungsnähte. Über einem eingelegten Gummiröhrchen erfolgt Bauchdeckenschichtnaht.

Die eitrige **Pylephlebitis** appendizitischen Ursprungs war schon immer eine Seltenheit; zum Glück, denn sie endete früher fast immer tödlich. Durch die Breitbandantibiotik hat sich dies aber hoffentlich gewandelt. Auch Havecs 50j. Kranker konnte dadurch gerettet werden, während zwei weitere Kranke, aussichtslos und zu spät eingeliefert, starben.

Dickdarm: Die Vorbereitung des Darms zur **Entkeimung** gelingt auch mit **Nebacetin** innerhalb drei Tagen, wenn acht Tabletten täglich gegeben werden. Bei 40 Dickdarmkranken war Axhausen zufrieden, bei acht gleichartig Behandelten aber nicht. Dies waren Kranke mit Dickdarmstenosen. Es ist unter solchen Umständen begreiflich, daß die keimhemmende Wirkung des Nebacetin hier lückenhaft blieb. Daß Soorpilze ungeachtet der Entkeimung verhältnismäßig oft gefunden werden, hat keine krankmachende Bedeutung.

Als Spratt versuchte, auf rein statistischem Weg den vielfach angenommenen ursächlichen Zusammenhang von **Kolonpolypen** mit der Gefahr einer **krebsigen Umwandlung** zu klären, ließ sich eine solche Beziehung ziffernmäßig nicht stützen. Eine klinische Trennung des adenomatösen Polyps vom papillären befürwortet Grinell ausdrücklich. Seine Überschau über 1856 solche Bildungen ergab zu 86% adenomatöse Polypen, diese zu 2% auch krebsig; von den 8% papillären Adenomen waren 4% krebsbefallen. Zur Behandlung wird vorgeschlagen: Gestielte Dickdarmpolypen angehen mit Kolotomie und Ausschneiden der Geschwülste. Im Mastdarm verlangt der flach aufsitzende Polyp (nach Grinell) die radikale Resektion. Ist er aber gut gestielt, so braucht er auch bei beginnendem Krebs keinen Grund zur Amputation des Mastdarms abzugeben, kann vielmehr im Gesunden ausgeschnitten werden. Die Gefahr einer Krebserkrankung oder eines Rezidivs ist unter diesen Umständen geringer als das Wagnis der großen verstümmelnden Operation.

Bei **Dickdarmresektionen** wegen **Ca** kommen aborale **Tumorimplantationen** nicht selten vor, sei es an den Resektionswunden und Nahtstellen oder sei es im analen Gebiet. Borcham fordert zu Recht, daß an diese Stellen bei und nach der Operation, wenn möglich, kein Darminhalt gelangt. Ob die von ihm vorgeschlagene Sublimatspülung des Darms bei der Operation wirksam und ratsam ist, scheint mir eine andere Frage.

Um die **Kolostomie** (und ebenso die Ileostomie) verläßlich **extraperitoneal** anzulegen, hat Goligher folgenden Operationsplan ausgearbeitet: Laparotomie; von der Psoasgegend aus wird das Bauchhinterwandperitoneum eingeschnitten; Kornzange und Finger bohren stumpf einen subperitonealen Kanal entlang der Bauchwandung, und zwar bis zu dem für das Stoma vorgesehenen Platz. Bis hierhin wird, durch den Kanal, das (einläufige) Darmstück durchgezogen und in üblicher Weise durch die Bauchwand herausgeführt. Für das Kolon wählt man im allgemeinen die linke, für das Ileum die rechte Körperseite.

Mastdarm: Kootz berichtet über eine Senkung der Sterblichkeitsziffer der **Mastdarmkrebs**operationen von 36% auf 8,5% in den letzten 5 Jahren. Die zweizeitige Operation ist an sich schonender, aber sie schneidet mit ihrer Gesamtsterblichkeit schlechter als die einseitige nach *Quenu* ab; und zwar deshalb, weil bei dieser das Krankengut von vorneherein ungünstiger zu sein pflegt. Es wurde ein 5-Jahresheilung von 33—34% erzielt. Wenn man mit der tiefen abdominoperinealen Resektion (5—10 cm oberhalb des Anus) unter Schonung des Sphinkterapparates eine 5-Jahresheilung von 28% bei Kranken mit, von 73% ohne Lymphknotenbeteiligung bei insgesamt 155 Nachuntersuchten (von 268 Operierten) errechnen kann wie Waugh, so darf man ihm zustimmen, wenn er sein Verfahren als gleichwertig der Milesschen Amputatio recti bezeichnet. Die häufigsten postoperativen Störungen waren Harnverhaltung (27%), Infektion der Dammwunde (21%), Schrumpfung oder Nekrose des Sigmoidendes (13%).

Gallenwege: Bei einem Überblick über die **Gallen-Nachoperationen** stellt Kourias fest, daß die leichten bis mäßigen Beschwerden hauptsächlich durch dyspeptische Störungen (Kolitis, Gastritis) bedingt, also einer Nachoperation gar nicht bedürftig waren. Auf 1432 Gallensteinoperationen kamen 36 Nachoperationen, also in 2,5%. Die ernsteren Störungen nach der Erstoperation hatten ihren Grund vorwiegend (d. h. zu ⅔) in zurückgebliebenen Choledochussteinen oder — in zweiter Linie — in Hepatikus- bzw. intrahepatischen Steinen. Es folgten im Abstand Narbenstenosen, Pankreatitis usw. Die Operationssterblichkeit der Zweitoperationen belief sich auf 8,5%. Fast allen 31 Überlebenden geht es gut. Im allgemeinen kann somit erwartet werden, daß 90% der Gallensteinoperierten zufrieden gestellt werden.

Pankreas: Mit 3 Beobachtungen hofft Loygue belegen zu können, daß bei der **akuten hämorrhagischen Pankreasnekrose** die Kortikosteroide dank ihrer schockwidrigen Eigenschaft dem Kranken besser über die akute Krise hinweghelfen, so daß auch etwaige chirurgische Maßnahmen eher zu verantworten sind. Die günstige Wirkungsweise gerade bei der Pankreasnekrose bedarf indessen noch weiterer Klärung.

Wenn bei der **chronischen Pankreatitis** ein Eingriff am Oddschen Sphinkterapparat angezeigt ist, so hält Fritsch die transduodenale Papillenplastik für eindeutig besser als die Sphinkterotomie. Das gilt nicht nur für die unmittelbaren Operationsergebnisse und die Komplikationen, sondern auch für die Spätergebnisse. Von den 36 Nachuntersuchten waren 30 beschwerdefrei geworden, 4 hatten vereinzelte Beschwerden, 2 waren schlecht geblieben.

Schrifttum: Abbott, W. u. a.: Ann. Surg., 148 (1958), S. 567. — Altorjay, J.: Zbl. Chir. (1958), S. 2002. — Andermann, J. u. a.: Zbl. Chir. (1958), S. 1845. — Axhausen, W. u. a.: Zbl. Chir. (1958), S. 2293. — Bernaschek, W.: Zbl. Chir. (1958), S. 1657. — Borcham, P.: Brit. J. Surg., 46 (1958), S. 103. — Bugyi, J. u. a.: Chirurg, 30 (1959), S. 66.— Carlson, E. u. a.: Surg., Gyn., Obstet., 107 (1958), S. 727. — Carstensen, E.: Chirurg, 29 (1958), S. 536. — Chiari, H.: Bruns' Beitr. klin. Chir., 197 (1958), S. 307. — Coroianu, V. u. a.: Zbl. Chir. (1958), S. 2201. — Credner, K.: Anästhesist, 11 (1958), S. 342. — Dohrmann, R.: Chirurg. 29 (1958), S. 553. — Dummer, G.: Chirurg, 29 (1958), S. 541. — Franke, H. u. a.: Chirurg, 29 (1958), S. 533. — Fritsch, A.: Arch. klin. Chir., 290 (1958), S. 146. — Goligher, J.: Brit. J. Surg., 46 (1958), S. 97. — Göpel, H. u. a.: Chirurg, 29 (1958), S. 433. — Grinell, R. u. a.: Surg., Gyn., Obstet., 106 (1958), S. 519. — Havec, J. u. a.: Zbl. Chir. (1958), S. 2275. — Harrison, H.: Ann. Surg., 148 (1958), S. 783. — Heinzmann, F.: Chirurg, 30 (1959), S. 39. — Hellner, H.: Dtsch. med. Wschr. (1958), S. 2113. — Herrmann, H.: Zbl. Chir. (1958), S. 2197. — Hügin, W.: Anästhesist, 7 (1958), S. 344. — Jackson, B.: Ann. Surg., 148 (1958), S. 81. — Karlson, K. u. a.: Ann. Surg., 148 (1958), S. 394. —Kelemen, E. u. a.: Zbl. Chir. (1958), S. 2006. —Kneise, G.: Zbl. Chir. (1958), S. 2029. — Kootz, F.: Chirurg, 30 (1959), S. 10. — Kos, R. u. a.: Zbl. Chir. (1958), S. 2044. — Kourias, B. u. a.: Chirurg, 30 (1959), S. 1. — Lawrence, C.: Surg., Gyn., Obstet., 107 (1958), S. 679. — Linzenmeier, G. u. a.: Med. Klin. (1959), S. 47. — Loygue, J. u. a.: J. Chir. (Paris), 76 (1958), S. 231. — Marrs, J. u. a.: Ann. Surg., 148 (1958), S. 835. — Meissner, F.: Zbl. Chir. (1958), S. 2269. — Mollowitz, G.: Chirurg, 30 (1959), S. 48. — Murray, J. u. a.: Ann. Surg., 148 (1958), S. 343. — Orlowski, T. u. a.: Zbl. Chir. (1958), S. 2305. — Perow, J.: Zbl. Chir. (1958), S. 2041. — Pettenkofer, H.: Chirurg, 30 (1959), S. 25. — Rapant, V.: Chirurg, 29 (1958), S. 529. — Rehbein, F. u. a.: Chirurg, 30 (1959), S. 15. — Schedel, F.: Zbl. Chir. (1958), S. 2038. — Schink, W.: Chirurg, 30 (1959), S. 95. — Seifert, E.: Zbl. Chir. (1943), S. 193. — Sevitt, G.: Brit. J. Surg., 46 (1958), S. 68. — Sherman, Ch. u. a.: Surg., Gyn., Obstet., 107 (1958), S. 143. — Spratt, J. u. a.: Ann. Surg, 148 (1958), S. 682. — Steinbereithner, K.: Anästhesist., 7 (1958), S. 238. — Waugh, J. u. a.: Surg., Gyn., Obstet., 107 (1958), S. 777. — Wenz, W.: Arch. klin. Chir., 290 (1958), S. 212.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. E. Seifert, Würzburg, Keesburgstr. 45.


PLACENTA ›SANABO‹

Buchbesprechungen

Robert J a n k e r , Bonn: **Röntgen-Aufnahmetechnik**, Teil I: Einstellungen, 4. umgearb. und erw. Aufl., VI, 362 S. mit 256 Abb. und vielen Tab., 1958, Verlag J. A. Barth, München. Preis: Leinen DM 26,—.

Nachdem die 3. Auflage des schier unersetzlichen „Janker" 1952 schnell vergriffen war, herrschte schon seit 2 Jahren ein großes Klagen nach diesem handlichen, instruktiven und didaktisch ausgezeichneten Leitfaden. Er ist ein unentbehrlicher Ratgeber für die Zeit der Ausbildung der Röntgenassistentinnen, eine praktische Grundlage für den Unterricht. Und wer solche handliche Anleitung in der Ausbildung als Grundlage benützt hat, der kann sie in der Vielfalt der Praxis nicht mehr missen. In verständlicher Weise finden wir die Einführung in die Materie des atomaren Röntgengeschehens der Diagnostik; in überaus, aus vielfältigster Praxis entstandener, instruktiver Form sind alle die Einstelltechniken der Organe an Hand der verschiedenen Aufnahmeverfahren dargestellt und übersichtlich illustriert. Sämtliche Routinetechniken sind dargestellt, die verschiedenen Hilfsmittel sind erwähnt, zahlreiche Tabellen sind beigefügt, der Strahlenschutz gebührend abgehandelt. Am Schluß findet sich noch eine umfangreiche höchst nötige Zusammenstellung der technischen physikalischen und medizinischen Begriffe. Den Autor und den Verlag kann man zu dem neuen gelungenen Wurf nur beglückwünschen. Dr. med. G. *H. Schneider*, Bamberg

J. O e h m e , W. J a n s s e n und Ch. H a g i t t e : **Leukämie im Kindesalter, Beiträge zur Morphologie, Klinik, Pathophysiologie und Therapie.** 169 S., VEB Georg Thieme, Leipzig 1958. Preis: Geb. DM 38,25.

Das vorliegende Buch — als IV. Band in der Reihe „Abhandlungen aus dem Gebiet der praktischen Kinderheilkunde" erschienen — ist aus der Praxis heraus geschrieben und stützt sich auf Erfahrungen und Beobachtungen am Krankengut der Univ.-Kinderkliniken Marburg und Leipzig der letzten 13 Jahre (191 Fälle). Demgemäß nimmt der ausgezeichnet bebilderte klinische Teil den breitesten Raum ein. Er enthält Abschnitte über die Symptomatologie einzelner Verlaufsformen leukämischer Erkrankungen sowie über besondere Organbefunde und Differentialdiagnostik; letzterer Abschnitt geht von den Einweisungsdiagnosen des Krankengutes aus. Als Grundlage für den klinischen Teil dient ein Kapitel über Morphologie, in dem der pathologische Anatom und der Hämatologe zu Wort kommen. Der Wiedergabe von Zellbildern dienen gemalte Farbtafeln. Bemerkungen über Ätiologie und Disposition sowie eine Auswahl von wichtigen experimentellen Ergebnissen, in der Hauptsache den Zellstoffwechsel betreffend, sind für ein tieferes Verständnis dem Kapitel über die Therapie vorangestellt (Bluttransfusion, Hormone, Antimetaboliten). Die Übersichtlichkeit des Stoffes ist durch eine straffe Gliederung und vereinfachende Definitionen garantiert, ohne jedoch die Problematik der im Fluß begriffenen Erkenntnisse zu übersehen. Die einzelnen Abschnitte des Buches werden durch eine instruktive Kasuistik belebt. Eine kurze Betrachtung ist auch der Betreuung leukämiekranker Kinder und deren Angehörigen gewidmet. So wird das Buch als zusammenfassende Darstellung von Beobachtungen und Erfahrungen bei einer modernen Leukämiebehandlung als Ratgeber am Krankenbett begrüßt werden. Auch der internistisch tätige Kollege wird als Ergänzung seiner Erfahrungen an dem Bändchen Interesse finden, da es die Besonderheiten der Leukämie im Kindesalter zur Darstellung bringt. Dr. med. *E. Ambs*, Würzburg

Ernst R o d e n w a l d t : **Ein Tropenarzt erzählt sein Leben.** 476 S., Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1957. Preis: Gzln. DM 23,40.

Der Bericht eines erfüllten Lebens, eines Lebens, an dem alles sinnvoll und nichts unnütz erscheint. Unbeirrt und zielstrebig ist der Autor seinen Lebens- und Berufsweg gegangen, immer tätig, ein Lernender und Lehrender. Empfänglich für die Schönheiten der Erde hatte er auch offene Augen für die unsäglichen Leiden der Menschen. Hier zu lindern und zu heilen, das war seine Lebensaufgabe. Es war ihm auch vergönnt, wirkliche Hilfe leisten zu können, sei es auf dem Kriegsschauplatz in der Türkei im 1. Weltkrieg, oder während seines jahrelangen Wirkens in Indonesien. Ein sehr männliches Buch, das die Schilderung allzu persönlichen Erlebens bewußt vermeidet. Die männlich strenge Kühle wird aber immer wieder durch farbenprächtige Naturschilderungen und humorvoll erzählte Anekdoten unterbrochen. Das Buch wird sicher viele Freunde finden. Dr. med. *Elisabeth Platzer*, München

Viktor v o n W e i z s ä c k e r : **Pathosophie.** 405 S., Vandenhoeck und Ruprecht, Göttingen 1956. Preis: DM 19,80.

Zwei Jahre nach dem Erscheinen der „Pathosophie" Viktor v o n W e i z s ä c k e r s läßt sich feststellen, daß dieses innerhalb der Medizin ungewöhnliche Werk Interesse und Verbreitung gefunden hat. Eine solche Feststellung sagt noch nichts aus über die Wirkung, die es auf die heutige Medizin ausüben wird. Und es ist kaum zu erwarten, daß diese Wirkung zunächst groß sein kann, solange der Inhalt nur „zur Kenntnis" gelangt, nicht aber in die Medizin selbst einzudringen vermag. Dafür gibt es Gründe, deren Rangordnung verschieden eingeschätzt werden muß. — Zunächst ist die „Pathosophie" eine Zumutung für den medizinischen Leser, weil er in ihr kaum eine der ihn und sein Handeln bestimmenden Kategorien vorzufinden glaubt. Es gelingt also die Orientierung nur schwer, und die Ausweitung des Blickfeldes mutet an wie der Ausblick in ein fremdartiges Land. — Wenn zudem schon in der Einleitung des Buches die Anwendung einer Wissenschaft wie der Medizin in Zweifel gezogen wird (S. 12), wenn Weizsäcker also fragt: „Kann man aber eine objektive Wissenschaft überhaupt anwenden?", so erscheinen die Dinge — vordergründig gesehen — auf den Kopf gestellt; denn was sollte den Leser mehr bestimmen, die „Pathosophie" zur Hand zu nehmen, als das Bedürfnis, der Begrenzung und Monotonie einer nur noch angewandten Wissenschaft wenigstes durch die Erweiterung seiner Erkenntnis nach einer besonderen Richtung zu entrinnen?

„Objektiv", so fährt Weizsäcker fort, „stellt die Wissenschaft die Dinge dann dar, wenn sie das darstellt, was von Menschen unbeeinflußt vor sich geht und vorhanden ist. Diese Voraussetzung wird in dem Augenblick hinfällig, wo die Vorgänge, zum Beispiel in der Krankheit, beeinflußt werden, also auch als beeinflußbar durch den Arzt vorausgesetzt werden. Im Begriff der angewandten Wissenschaft oder der Anwendung der Wissenschaft liegt also ein ungeklärter Widerspruch oder mindestens eine Schwierigkeit, wenn es sich um die objektive Wissenschaft handelt."

v. Weizsäcker entzieht also nicht nur der angewandten Medizin, also dem heutigen Mediziner, zunächst die wesentliche Grundlage, sondern er beschreibt die objektiven Darstellungen der Wissenschaft als eine Voraussetzung, die — ich wiederhole — „in dem Augenblick hinfällig wird, wo die Vorgänge, zum Beispiel in der Krankheit, beeinflußt werden, also auch als beeinflußbar durch den Arzt vorausgesetzt werden." v. Weizsäcker selbst bezeichnet diese Sätze als „nur erkenntnistheoretische, logische Schwierigkeiten" und nimmt für die praktische Medizin „einen viel ernsteren Fall" an, wenn etwa „sich Zweifel am Wert des wissenschaftlich geführten Handelns einstellen . . ."

Wie soll aber der heutige Mediziner, der heutige Wissenschaftler, der heutige Arzt eine derartig explosive Kritik zur Kenntnis nehmen, ohne sich und seine Existenz mit den von v. Weizsäcker in wenigen Sätzen vorgebrachten Argumenten zu konfrontieren?

Hier beginnt also bereits die Wirkung auf die Medizin und die in ihr tätigen Menschen, eine Wirkung, der man sich nur durch Vermeidung jeglicher Form der Kenntnisnahme zu entziehen vermag.

Den Leser erwartet eine „Medizinische Anthropologie", deren Fundamente außerhalb der Sicherungen und Grenzen einer angewandten naturwissenschaftlichen Medizin zu suchen sind. Er soll — so scheint es — zunächst alles eingebrachte wissenchaftliche Gedankengut aufgeben und sich einer ihm in seinem medizinischen Streben weitgehend unbekannten Welt anvertrauen, über deren Gestalt er sich erst Klarheit verschaffen könnte, wenn er den Schritten des Autors zu folgen bereit wäre.

Aber so ist es nicht! — Prüfen wir noch einmal den Ausgangspunkt und sehen wir, ob nicht die doppelte Forderung einer Grenzüberschreitung den Sinn des ganzen Werkes, sein Anliegen überhaupt erst eröffnet!

So heißt es vor einem der bereits zitierten Sätze: „Die Medizin unserer Zeit ist nach der herrschenden Auffassung angewandte Wissenschaft. Man muß sich genauer ausdrücken und sagen: Anwendung einer Wissenschaft." — Weizsäcker tritt also bereits in der Einleitung der „Pathosophie" mit einer grundsätzlichen Erklärung an den Leser, in diesem Fall den Mediziner, heran, indem er die These aufstellt: Durch eine angewandte objektivierende Wissenschaft wie die der heutigen Medizin ist Krankheit weder hinreichend zu beschreiben noch hinreichend zu erfassen; das heißt nicht mehr und nicht weniger als: Wenn ich Krankheiten, wenn ich Kranke behandle, so irre ich, wenn ich meine, das, was durch die Krankenbehandlung geschähe, sei durch Regeln und Gesetze angewandter Wissenschaft ausreichend bestimmbar.

Um aber die tiefer greifenden Folgen eines solchen Irrtums zu

begreifen, müssen wir uns an den Ort der Krise dieser angewandten Wissenschaft begeben. So sagt Weizsäcker an einer anderen Stelle der Einleitung: „Die Zusammenhänge lassen sich nur verständlich darstellen, wenn der Faktor des Vertrauens in eine Sicherheit beachtet wird ... Zu jener Zeit nun, als der Gottesbegriff aus der Wissenschaft entfernt wurde, und dies zuzugeben keine Gefahr mehr war, da ruhte die Sicherheit in der Wissenschaft und in der allgemeinen Anerkennung ihrer Autonomie. (Historisch freilich ein langer, komplizierter Entwicklungsweg.) Die Lage wird also in dem Augenblick wieder fatal, wo diese Sekurität in den Armen der autonomen Wissenschaft wieder dahinschmilzt. Sehr abkürzend kann man sagen, die Wissenschaft habe ihre Macht, zu sichern, vom Gottesbegriff übernommen, ja, habe sie nur dadurch bekommen können, daß dieser Gott, der bereits ein bloßer Begriff geworden war, vollends entfernt wurde. Aber wer kennt nicht die Schwierigkeiten, zu diesem abgesetzten Gott zurückzukehren."

Das ganze Ausmaß der Krise sehen wir erst vor uns, wenn wir aus dem letzten Absatz der Einleitung nun noch die folgenden Sätze hinzunehmen: „Der Begriff der freien Wissenschaft ist an sich schon fragwürdig genug; aber nun geht der Zweifel noch eine ganze Bewußtseinsschicht tiefer, denn wenn selbst die Wissenschaft frei wäre, würde sie das Vertrauen in eine Sicherheit bieten? Philosophierend kann man es lernen und begreifen, daß jede echte Freiheit nichts anderes ist als eine Bindung an eine höhere gesetzgebende Macht, an eine nicht nur oberflächliche veränderliche, sondern tiefere ewige Notwendigkeit. Aber diese philosophische Einsicht — bezieht sie sich dann auf die Wissenschaft? Was ist, wo ist Wissenschaft? Die Frage ist jetzt untrennbar von der des sichernden Vertrauens; da ein Mangel an Sicherheit Mangel an Vertrauen und ein Mangel an Vertrauen den Verlust der Freiheit nach sich zieht."

Es ist also gar nicht ein nur medizinisches Problem, welches den Anwender medizinischer Wissenschaft in eine schockartige Krise stürzen könnte; sondern das allgemeine Anliegen des heutigen Menschen, sich der Bedingungen seiner Freiheit ganz neuartig bewußt zu werden, prägt hier die Forderung für den Spezialfall der Medizin: „Gemeint ist, daß keine Sache und kein Ding, sondern etwas Menschliches, das Menschliche im Menschen zur Sprache kommen soll." „Diese medizinische Anthropologie hat also ihren Schwerpunkt in einer Anthropologie, während das Medizinische die äußere Form, die Beispiele, die Mittel der Darstellung abgibt." Daß also eine medizinische Anthropologie auch „die rechtlichen, politischen oder ethischen Seiten des Menschen in sich aufnehmen und, mindestens vorbereitend, so gut wie möglich klarstellen muß, will sie das Medizinische am Menschen menschlich darstellen. Mag man auch zuerst erschrecken vor diesem Umfang der Aufgabe; es könnte sein, daß nach ihrer Lösung das übrige Geschäft nicht nur zutreffendere Ergebnisse (erhalten), sondern auch kürzere und einfachere Wege gehen kann, indem wesentlich und unwesentlich dann erst trennbar werden."

Jetzt erst läßt sich das enzyklopädische Anliegen Weizsäckers in seiner ganzen Bedeutung ermessen, und man begreift, daß der vierte Teil des Buches die Überschrift: „Versuch einer Enzyklopädie" trägt. Auch ist verständlich, warum ein Bedürfnis besteht, die Geschlossenheit des naturwissenschaftlichen Systems — zunächst einmal für die Medizin — in Frage zu stellen, es gleichsam aufzubrechen, eine neue Systematik und Einteilung der Krankheiten zu entwerfen, die das „Menschliche im Menschen zur Grundlage des medizinischen Spezialfalles macht; wir begreifen, warum die menschlichen Beziehungen, die Materie, die Spezialfälle der Krankheiten in einem neuen und ungewohnten Licht erscheinen, warum eine Dynamik des philosophischen Begriffs vorgetragen wird, deren zukünftige Bedeutung für die Philosophie von dieser Disziplin noch gar nicht wahrgenommen ist. Und nicht zuletzt begreifen wir die Empörung des Wissenschaftlers, der hier ernsthafte Gefahren für sein Tagewerk zu sehen glaubt, die Verwirrung und Zaghaftigkeit des Lesers, dem das alles zunächst völlig fremd erscheinen muß, sowohl was die Weise der Darstellung wie auch die Richtung der Ordnung und die Grundbestimmung des Autors betrifft.

Die Pathosophie ist ein erratischer Block, der um so bedeutendere und wirksamere Gestalt annimmt, je intensiver man ihn bearbeitet!

Dr. med. *W. Jacob*, Heidelberg, Beethovenstr. 4

KONGRESSE UND VEREINE

Berliner Medizinische Gesellschaft

Sitzung vom 10. Dezember 1958

A. Linz: **Betrachtungen zum geplanten Arzneimittelgesetz.** Nach einem kurzen Abriß der mehr als 25j. Geschichte des Arzneimittelgesetzes skizzierte der Vortragende den neuen dem Bundestag vorliegenden Referentenentwurf und die heutigen Pläne der Bundesregierung in ihren für die Ärzte besonders wichtigen Punkten, wobei er wiederholt auf den Entwurf der SPD einging. Die Schwierigkeiten, die das Gesetz mit sich bringt, zeigen sich bereits in dem 1. Absatz seines 1. Paragraphen bei der Definition des Begriffs „Arzneimittel". Sie ergeben sich weiter, wenn der Geltungsbereich des Gesetzes abgegrenzt werden soll. (Unterstellung auch von Desinfektionsmitteln, kosmetischen Mitteln u. ä.).

Die Erlaubnispflicht für die Arzneiherstellung ist zu begrüßen. Sie wird von Sachkenntnis und charakterlicher Zuverlässigkeit sowie von geeigneten Einrichtungen und Räumen abhängig gemacht. Mit ihr aber kommt der Gesetzentwurf schon zwischen die Mühlsteine gesundheitlicher Forderungen und wirtschaftlichen Denkens. Der Kompromiß, die Erlaubnis nur für neue Betriebe, für die alten nur eine Anmeldung vorzusehen, ist unbefriedigend, auch daß außer dem Fachmann andere Persönlichkeiten, Chemiker, Chemotechniker, Drogisten u. a., unter bestimmten Voraussetzungen nur angelernte Hilfskräfte zur Arzneiherstellung zuzulassen sind, befriedigt nicht. In ihr liegt die Gefahr, daß die Arzneiherstellung erleichtert wird und damit noch mehr neue Mittel hergestellt werden.

Arzneifertigwaren, wie jetzt die Arzneispezialitäten genannt werden, sollen nach beiden Entwürfen erst in Verkehr kommen dürfen, wenn sie in einem amtlichen Verzeichnis eingetragen sind. Eintragungsbehörde soll das Bundesgesundheitsamt sein. Einwände der Länder dagegen sind abzuwehren. Bei der Eintragung sollte es sich jedoch nicht nur um eine Registrierung der auf dem Markt befindlichen Mittel handeln, sie sollte erst nach vorhergehender pharmakologischer Prüfung erfolgen dürfen.

Die vorgesehene Kennzeichnungspflicht ist zu begrüßen, doch ist zu fordern, daß sie die Zusammensetzung der Arzneimittel nach Art und Menge völlig klar erkennen läßt. Ebenso ist, besonders im Hinblick auf bedauerliche Unglücksfälle, zu fordern, daß für Arzneibehälter besondere Formen, Verschlüsse oder Warnzeichen zu verwenden sind.

Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Arzneimittelwerbung. Diese, wie die Bundesregierung will, durch ein besonderes Werbegesetz zu regeln, stößt auf lebhaften Widerstand. Die Arzneimittelwerbung gehört in das Arzneimittelgesetz.

Die Frage der Verschreibungspflicht sollte möglichst schnell und einheitlich geregelt werden. Das Bundesgesundheitsamt hätte nach Anhörung eines Sachverständigenausschusses zu entscheiden, welche Mittel der Verschreibungspflicht unterliegen. Bei Verstößen dagegen kann nicht nur der Apotheker, sondern auch der Arzt bestraft werden.

Die Festsetzung von Maximaldosen, die der Entwurf nicht vorsieht, muß erhalten bleiben.

Das Abgaberecht zwischen Apotheker und Drogerien bedarf der Regelung. Der sozialdemokratische Entwurf wünscht eine Einschränkung der Abgabe außerhalb der Apotheken, während der Entwurf der Bundesregierung einer Ausweitung (Drogerien, Reformhäuser, Drogenschrank) mehr geneigt ist.

Wenn auch die neuen Entwürfe Ansätze zu einer Besserung enthalten, so geben sie jedoch im Hinblick auf die Durchführung wie in Übereinstimmung mit der Arzneimittelkommission der deutschen Ärztegesellschaft festgestellt wird, noch zu manchen ernsten Wünschen und Bedenken Anlaß.

In der anschließenden lebhaften Aussprache umriß H. Herken noch einmal kurz die wichtigsten ärztlichen Forderungen an ein Arzneimittelgesetz: Einwandfreie Deklaration, Zulassung eines neuen Mittels nur nach Erstattung eines pharmakologischen und klinischen Gutachtens, Einbeziehung der Bestimmungen der Arzneimittelwerbung in ein Arzneimittelgesetz. Diese Forderungen wurden auch von Prof. *Koll*, dem Vorsitzenden der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, auf einer Pressekonferenz im November 1958 in Stuttgart vertreten und fanden allgemeine Billigung.

K. Holdak wandte sich gegen jede planmäßige Irreführung der Ärzteschaft durch unerwünschte Werbung. H. F. Zipf hätte ge-

wünscht, die hier vorgebrachten Einwände wären früher zum Ausdruck gekommen, der Regierungsentwurf stände unmittelbar vor der Beratung. Auch H. Herxheimer stellte fest, daß der Gesetzentwurf in einigen Punkten einen gewissen Fortschritt brächte, in vielen anderen berechtigten Wünschen nicht entspräche. Er brachte eine Entschließung ein, die bis auf 3 Stimmenthaltungen angenommen wurde. Sie folgt nach Formulierung durch den Vorstand am Schluß dieses Referates.

H. v. Kress begrüßte die Entschließung als eine Unterstützung des Deutschen Ärztetages und eine Bestätigung für die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft.

Im Schlußwort gab der Vortragende der Befürchtung Ausdruck, daß in dem Kampf, den das Gesetz bis zu seiner Ablösung auslösen wird, die Meinung der Ärzte sich nur schwer Gehör zu verschaffen vermag. Er empfahl trotzdem jede mögliche Aktivität, um diese Meinung zum Ausdruck zu bringen.

Entschließung: In einem neuen Arzneimittelgesetz soll folgendes bestimmt werden:

1. Alle Arzneimittel sind nicht nur der Art, sondern auch der Menge der einzelnen Bestandteile nach, soweit vorhanden auch mit ihrer internationalen Bezeichnung, zu deklarieren.
2. Unrichtige oder irreführende Behauptungen über die Wirkung von Arzneimitteln sind zu verbieten.
3. Neue Arzneimittel sind nach pharmakologischer Prüfung und klinischer Erprobung zu registrieren. Die Registrierung hat sich auf alle Arzneikombinationen zu erstrecken, die nach der Art und Menge ihrer Bestandteile neu sind.

Die Diskussion über den Entwurf des Arzneimittelgesetzes gab der Berliner Medizinischen Gesellschaft Veranlassung zu dem nachdrücklichen Hinweis, daß diese 3 Mindestforderungen ohne jegliche Einschränkung im Interesse der Bevölkerung erfüllt werden müssen. Dr. med. *I. Szagunn*, Berlin

KLEINE MITTEILUNGEN

Aufruf!

Die Unterzeichneten rufen zur **Gründung einer Deutschen Gesellschaft für Genetik** auf. Bis zum Beginn des zweiten Weltkrieges war die 1921 gegründete Deutsche Gesellschaft für Vererbungswissenschaft die offizielle Vertretung der deutschen Genetiker im In- und Ausland. Sie vereinte in sich Fachgenossen aus Botanik, Zoologie, Pflanzen- und Tierzucht sowie Medizin und vertrat sie seit 1927 auf den internationalen Kongressen. Der Mißbrauch der genetischen Erkenntnisse durch die nationalsozialistische Rassenpolitik hat sie seit 1939 — seit dem internationalen Kongreß in Edinburgh — zum Schweigen gebracht, ohne daß sie sich offiziell aufgelöst hat.

Eine geringe Zahl von Wissenschaftlern hat getreu ihrer Aufgabe, die Vererbungswissenschaft zu fördern und einen korrekt geschulten Nachwuchs heranzuziehen, in der Stille weitergearbeitet und sich die Achtung des Auslandes wieder erworben. Davon zeugt die den deutschen Genetikern in Montreal gegebene Anregung, den nächsten internationalen Kongreß in Deutschland abzuhalten.

Wer soll Träger eines solchen Kongresses sein?

Die Frage beleuchtet schlagartig die Notwendigkeit, die Deutsche Gesellschaft für Vererbungswissenschaft in einem neuen Geist wieder ins Leben zu rufen! Sie soll die offizielle Vertretung der deutschen Genetiker aus West und Ost bei allen Verhandlungen im eigenen Lande und im Ausland sein, wie es andere biologische Gesellschaften — z. B. die Deutsche Botanische, die Deutsche Zoologische Gesellschaft — seit Jahren wieder sind.

Es ist den Unterzeichneten ein Anliegen, weiteren Kreisen der Biologen, nicht zuletzt auch den Lehrern und Ärzten, die Ergebnisse der genetischen Forschung näherzubringen. Ziel ist, die Heranziehung eines mit gesichertem Wissen ausgestatteten Nachwuchses für Forschung und Lehre und für die praktische Anwendung in Pflanzen- und Tierzüchtung sowie Medizin zu fördern. Dem würden u. a. regelmäßige öffentliche Veranstaltungen dienen, wie sie von 1921—1939 ein- bzw. zweijährlich stattgefunden haben.

Im Einverständnis mit den Unterzeichnern bilden Frau Schiemann und die Herren Lüers, Nachtsheim und Stubbe einen vorläufigen geschäftsführenden Vorstand, der zu einem noch zu bestimmenden Zeitpunkt im Laufe dieses Jahres die Gründungsversammlung einberufen wird, auf der die Satzungen festzulegen sind und die Wahl des endgültigen Vorstandes stattfindet. Interessenten werden gebeten, sich beim Max-Planck-Institut für vergleichende Erbbiologie und Erbpathologie, Berlin-Dahlem, Ehrenbergstr. 26/28, zu melden.

Die Meldung verpflichtet oder berechtigt noch nicht zur endgültigen Mitgliedschaft, die vielmehr erst durch die Satzung bestimmt wird.

Bauer, K.-H., Heidelberg; Becker, G., Quedlinburg; Becker, P.-E., Göttingen; Beermann, W., Tübingen; Bresch, C., Köln; Burgeff, H., Würzburg; Conrad, K., Göttingen; Friedrich-Freksa, H., Tübingen; Gottschaldt, K., Berlin; Grimm, H., Berlin; Hämmerling, J., Wilhelmshaven; Harm, W., Köln; Harte, Cornelia, Köln; Hertwig, Paula, Halle; Hoffmann, W., Berlin-Dahlem; Kaplan, R., Frankfurt/M.; Kappert, H., Münster; Kaudewitz, F., Tübingen; Kosswig, C., Hamburg; Kuckuck, H., Hannover; Kühn, A., Tübingen; Laven, H., Tübingen; Lüers, H., Berlin-Dahlem; Marquardt, H., Freiburg/Br.; Martius, H., Göttingen; Mechelke, F., Gatersleben; Melchers, G., Tübingen; Michaelis, P., Vogelsang/Köln; Nachtsheim, H., Berlin-Dahlem; Prell, H., Dresden; Renner, O., München; Schick, R., Rostock; Schiemann, Elisabeth, Berlin-Dahlem; Schwartz, V., Tübingen; Schwemmle, J., Erlangen; v. Sengbusch, R., Hamburg; Stahl, W., Rostock; Straub, J., Köln; Stubbe, H., Gatersleben; Vogel, F., Berlin-Dahlem.

Mehr Narkosefachärzte gefordert

Narkosefachärzte aus der „DDR" und der Bundesrepublik haben sich in einer gemeinsamen in Göttingen verfaßten Resolution gegen die mangelhafte anästhetische Versorgung der Bevölkerung in beiden Teilen Deutschlands gewandt. Sie forderten die verantwortlichen Stellen auf, die Versäumnisse der letzten Jahrzehnte durch eine großzügige und intensive Ausbildung von Narkosefachärzten nachzuholen, damit wieder der Anschluß an die Verhältnisse anderer Kulturländer gewonnen werde.

Die Unterzeichner der Resolution sind die verantwortlichen Leiter der Anästhesieabteilungen an den deutschen Universitätskliniken, die in Göttingen zu einer zweitägigen Konferenz zusammengekommen waren. In einer Begrüßungsansprache würdigte der Rektor der Universität Göttingen, Professor D. *Otto Weber*, die Universitätskliniken als Ausbildungsstätten der künftigen Ärzte. Die Arbeit der Kliniken müsse ferner darauf ausgerichtet sein, die „Krankenhäuser rings im Lande mit Spezialkräften auszustatten, die sie brauchen". Die hervorragenden chirurgischen Leistungen in einigen großen Zentren dürfen nach Ansicht der zur Göttinger Arbeitstagung zusammengekommenen deutschen Anästhesisten nicht über die Tatsache hinwegtäuschen, daß 95% der Kranken im Zusammenhang mit der Narkose noch immer Risiken ausgesetzt werden müssen, die vermeidbar wären, wenn in Deutschland genügend Fachanästhesisten zur Verfügung stünden. *Dr. St.*

Tagesgeschichtliche Notizen

— Fernseheinrichtungen in den öffentlichen Parks von London sollen jetzt im Sommer aufgestellt werden. (Man kann denen, die in der Natur Erholung suchen, anscheinend nicht mehr zumuten, daß sie dabei ohne zivilisierte Zerstreuungsmöglichkeiten bleiben!)

— Den Weltrekord im Atemanhalten hat der Amerikaner Robert Foster aus Richmond in Kalifornien mit 13 Min. und 42,5 Sek. überboten. (Der bisherige Rekord lag bei 13 Min. und 35 Sek.) Bevor der 32jährige Elektronenspezialist Foster in Anwesenheit von 300 Zuschauern atemanhaltend unter Wasser verschwand, hatte er aus einem Spezialgerät eine halbe Stunde lang Sauerstoff eingeatmet. — Dabei werden täglich noch viel weniger schöne Rekorde verkündet: So will ein Ehepaar ein Jahr lang sein Auto nicht verlassen; die beiden fahren schon seit mehr als 3 Monaten durch die USA und streichen pro Tag 700 Mark Honorar von einer Fernsehgesellschaft ein, die diesen Unfug honoriert.

— Die Zentrale zur Bekämpfung der Unlauterkeit im Heilgewerbe besteht nunmehr sechs Jahre. In dieser Zeit sind 80 Veröffentlichungen über das moderne Kurpfuschertum erschienen. Ein Verzeichnis dieser Schriften kann für DM 1,20 inkl. Porto in Briefmarken von Obermed.-Rat Dr. R. Schüppert, Mainz, Frauenlobstraße 2, bezogen werden. Schon die Überschriften lassen erkennen, wie eigenartig und vielgestaltig sich das moderne Kurpfuschertum gebärdet und welche Maßnahmen dagegen getroffen werden.

— In Anwesenheit des Präsidenten der Indischen Union, Dr. Rajendra Prasad feierte eines der ältesten indischen Institute, das Haffkine-Institut in Bombay, am 10. 1. 1959 sein 60-

jähriges Jubiläum. Die „Diamand Jubilee Celebration" nahmen die indischen Behörden zum Anlaß, um eine Reihe von Wissenschaftlern aus verschiedenen Ländern einzuladen. Von deutscher Seite nahm Professor Dr. A. Herrlich vom Institut für Infektions- und Tropenmedizin der Universität München teil. Der mit den Feierlichkeiten verbundene Kongreß befaßte sich unter anderem auch mit Problemen der Virusforschung in den Tropen. Eine Besichtigung der Spezialinstitute in Poona schloß die Tagung ab.

— Die bisher vom Centre International de l'Enfance, Paris, herausgegebene Zeitschrift „Études Néo-Natales" trägt jetzt den Titel Biologia Neonatorum — Neo-Natal Studies — Études Néo-Natales — Zeitschrift für die Biologie des Neugeborenen — und erscheint bei S. Karger, Basel, Arnold-Böcklin-Straße 25. Herausgeber: A. Minkowski, Paris. Sie wird Beiträge in englischer, französischer und deutscher Sprache enthalten. Folgende Gebiete sollen besonders berücksichtigt werden: Biochemie, pathologische Anatomie, Genetik, Embryologie, Zoologie, Neurophysiologie, Elektroenzephalographie, allgemeine Physiologie, Probleme des Wachstums und Endokrinologie. Übersichtsreferate und klinische Beiträge sollen ebenfalls aufgenommen werden. Alle Arbeiten erhalten eine dreisprachige Zusammenfassung, ebenso werden die Bildlegenden und Titel dreisprachig wiedergegeben. Die Zeitschrift erscheint vierteljährlich, eine Nummer umfaßt 48 S., ein Band vier Nummern. Kosten: 25.- sfrs/ US $ 6.—, einschl. Porto.

— Anläßlich des 3. Deutschen Symposiums über Fragen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes, das vom 18.—21. Februar 1959 unter der wissenschaftlichen Leitung von Herrn Prof. Hungerland, Bonn, in Kassel stattfand, stiftete die Firma B. Braun, Melsungen, einen Karl-Thomas-Preis für die beste wissenschaftliche Arbeit auf dem Gebiet des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes. Die Höhe des Preises beträgt im Jahre 1959 DM. 1000,—. Um diese Auszeichnung können sich wissenschaftliche Assistenten und wissenschaftliche Mitarbeiter aus Universitäts-Instituten, Kliniken und Krankenhäusern durch Einreichung einer experimentellen Arbeit bewerben, die sich mit dem Elektrolyt- und Wasserhaushalt beschäftigt. Die Beurteilung des eingereichten Manuskriptes erfolgt durch eine Kommission, der die Proff. Drr. Hungerland, Bonn; Schwalm, Mainz; Heusser, Basel; Dr. Schütte, Berlin; Berning, Hamburg, und Dr. med. Franz Speier, Melsungen, angehören. Die Arbeiten sind in 5-facher Ausfertigung in einem verschlossenen Umschlag, der lediglich mit einem Kennwort versehen ist, bis spätestens 15. November 1959 einzureichen an: Dr. med. Franz Speier, Melsungen, Sonnenhang 6. Dasselbe Kennwort befindet sich auf einem 2. Umschlag, in dem sich die genaue Anschrift des Verfassers befindet. Die Verleihung des Preises erfolgt auf dem Elektrolyt-Symposium 1960 in Kassel. Der Gewinner des Preises wird aufgefordert, anläßlich dieses Symposiums über seine Arbeit zu referieren.

— Die 23. Réunion Neurologique Internationale, welche durch die Französische Neurologische Gesellschaft vom 2. bis 4. Juni in Paris veranstaltet wird, steht unter dem Thema „Neurologische Zwischenfälle bei gewissen modernen Medikationen" (Neuroleptika, Antibiotika und neuroendokrine Medikamente). Vorsitz: Prof. P. Mollaret. Vortragsanmeldungen und Auskünfte: Dr. J. Sigwald, 68, Boulevard de Courcelles, Paris XVII.

— Die Tagung des Deutschen Ärztinnenbundes findet vom 5.—7. Juni 1959 in Bayreuth in der Stadthalle (Neues Theater) statt. Rahmenthema: „Die Frau in der heutigen Welt." Eingeladen sind alle Ärztinnen, nicht nur Mitglieder des Deutschen Ärztinnenbundes. Anfragen an Dr. Maria Ries, München 25, Penzberger Str. 21.

— VII. wissenschaftliches Kolloquium der Weserberglandklinik, Höxter/Weser, am 13. und 14. Juni 1959 über folgende Themen: 1. Intoxikationen, 2. Klinische Immunitätsfragen, 3. Poliomyelitis. Anmeldung bei Prof. Dr. Dittmar.

— Die 4. Tagung der Gesellschaft für Allergie- und Asthmaforschung in der DDR findet am 19. und 20. Juni 1959 in Weimar statt. Themen: Infektallergie; Arzneimittelallergie; Freie Vorträge. Vortragsmeldungen und Auskunft: Dr. D. G. R. Findeisen, Coswig-Dresden, Salzstr. 22.

— Die 1. Tagung der Österreichischen Gesellschaft für Chirurgie und Unfallheilkunde findet vom 19. bis 21. Juni 1959 in Graz statt. Hauptthemen und Referenten: Die Chirurgie der Leber und der extrahepatischen Gallenwege: A. Brunschwig, New York; H. Kunz, Wien; P. Kyrle, Wien; M. Ratzenhofer, Graz. Der Kraftfahrzeug-Unfall: K. H. Bauer, Heidelberg; G. Böhler, Linz; H. Bürkle-de la Camp, Bochum; W. Ehalt, Graz; R. Merten, Graz; E. Niedermayer, Graz; G. Salem, Wien. Freie Themen und Sondervorträge: A. Brunner, Zürich; H. Pierer, Graz; L. Schönbauer, Wien; W. Tönnis, Köln; P. Valdoni, Rom; E. Winkler, Wien. Anmeldungen an Prof. Dr. F. Spath, Graz, Chirurg. Univ.-Klinik.

— Die 9. Tagung der Medizinisch-Wissenschaftlichen Gesellschaft für Orthopädie in der DDR wird vom 25. bis 27. Juni 1959 in Greifswald abgehalten. Hauptthemen: Grundwissenschaften der Orthopädie. Querschnittslähmungen, ihre Genese, Therapie und Rehabilitation. Gelenkplastiken (ohne Alloplastik). Fuß: Flexible Einlagen und Schuhe. Geschichte der Orthopädie. Mikrotraumen in der Orthopädie. Auskunft: Prof. Dr. Hofer, Orthopädische Univ.-Klinik Greifswald.

— Der Sportärztelehrgang des Deutschen Sportärztebundes, der vom Baden-Württemberg. Sportärzteverband ausgerichtet wird, findet vom 7. bis 20. Juni 1959 in Freudenstadt statt. Neben der allgemeinen Ausbildung zum Sportarzt — als Voraussetzung zur Anerkennung als solcher — soll heuer noch besonders das Thema „Aufbautraining des ungeübten Jugendlichen" unter den verschiedensten Gesichtspunkten behandelt werden, nachdem der vorjährige Lehrgang der „Bewegungstherapie" gegolten hat. Im Anschluß an die wissenschaftlichen Vorträge werden an den Vormittagen sportliche Übungen durchgeführt, zu denen die Teilnehmer je nach Alter und Konstitution in verschiedene Riegen eingeteilt werden. Für die Ehefrauen sollen besondere Kurse, z. B. in Massage, abgehalten werden. Außerdem haben diese auch die Möglichkeit zur Teilnahme an den sportlichen Übungen. Die Lehrgangsgebühr beträgt DM 40,—; für Ärzte im Angestelltenverhältnis DM 20,—, für die Ehefrauen DM 15,—. Auf Antrag wird Ermäßigung oder Befreiung von der Kursgebühr gewährt. Jüngere Teilnehmer haben Gelegenheit, im Sportheim ein verbilligtes Quartier und evtl. Verpflegung zu erhalten. Anmeldungen bis spätestens 25. Mai und Rückfragen an die Städt. Kurverwaltung Freudenstadt.

— Die medizinische Fakultät der Univ. Würzburg veranstaltet vom 13. bis 16. Juni 1959 einen Fortbildungskurs für Ärzte (Kursleiter: Prof. Dr. E. Wollheim). Themen: 1. Erkrankungen der Nieren und ableitenden Harnwege; 2. einige spezielle aktuelle Probleme. Das Programm umfaßt Vorträge und vor allem Kolloquien und praktische Demonstrationen am Krankenbett und in den Laboratorien. Ausführliche Programme beim Sekretariat der Medizinischen Univ.-Klinik.

In Westerland auf Sylt werden vom 29. Juni bis 6. Juli und vom 14. bis 21. September 1959 ärztliche Seminare für Meeresheilkunde unter Leitung von Prof. Dr. H. Pfleiderer, Direktor des Instituts für Bioklimatologie und Meeresheilkunde der Universität Kiel in Westerland, veranstaltet. Vom 9. bis 10. September 1959 hält die Deutsche Gesellschaft für Balneologie, Bioklimatologie und physikalische Therapie eine wissenschaftliche Arbeitstagung in Westerland ab.

— Vom 27. Juli bis 1. August 1959 findet in der Dermatologischen Univ.-Klinik München unter Leitung von Prof. Dr. A. Marchionini der 3. Fortbildungskurs über Fortschritte der praktischen Dermatologie, Venerologie und verwandter Gebiete statt. Anmeldung an Oberarzt Priv.-Doz. Dr. H. Röckl, Dermatol. Univ.-Klinik, München 15, Frauenlobstr. 9.

— Arztkinder-Ferienaustausch: Für 14j. Jungen wird Aufenthalt in deutschem Arzthaus, am liebsten im Rheinland, als „zahlender Gast" gesucht; Juli/August 1959. — Dr. *Michel Trouillier;* Tournon-sur-Rhône (Ardèche); 1, rue de l'Ile.

— Bei der Eröffnung der 76. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie in München wurde Prof. E. K. Frey die höchste Auszeichnung des Kongresses, die Ernst-von-Bergmann-Medaille, verliehen.

Bezugsbedingungen: Halbjährlich **DM 15.20**, für Studenten und nicht vollbezahlte Ärzte **DM 10.80**, jeweils zuzügl. Postgebühren. Preis des Einzelheftes **DM 1.20.** Bezugspreis für **Österreich:** Halbjährlich **S. 92.— einschließlich** Postgebühren. Die Bezugsdauer verlängert sich jeweils um 1/2 Jahr, wenn nicht eine Abbestellung bis zum 15. des letzten Monats eines Halbjahres erfolgt. Jede Woche erscheint ein Heft Jegliche Wiedergabe von Teilen dieser Zeitschrift durch Nachdruck, Fotokopie, Mikroverfahren usw. nur mit Genehmigung des Verlages. Verantwortlich für die Schriftleitung: Dr. Hans Spatz und Doz. Dr. Walter Trummert, München 38, Eddastraße 1, Tel. 57 02 24. Verantwortlich für den Anzeigenteil: Karl Demeter Anzeigen-Verwaltung, Gräfelfing vor München, Würmstraße 13, Tel. 89 60 96. Verlag: J. F. Lehmann, München 15, Paul-Heyse-Str. 26/28, Tel. 53 00 79. Postscheckkonten: München 129 und Bern III 195 48; Postsparkassenkonto: Wien 109 305; Bankkonto: Bayerische Vereinsbank München 408 264. Druck: Münchner Buchgewerbehaus GmbH, München 13, Schellingstraße 39—41.